

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/007942 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/4035,  
C07D 409/12, 409/14, 471/04, 487/04, A61P 7/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07326

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. Juli 2002 (03.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:  
101 34 482.1 16. Juli 2001 (16.07.2001) DE

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander  
[DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). LAMPE,  
Thomas [DE/DE]; Briller Str. 46, 42105 Wuppertal  
(DE). POHLMANN, Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14,  
42285 Wuppertal (DE). RÖHRIG, Susanne [DE/DE];  
Auf dem Kolkbruch 5, 40724 Hilden (DE). JORDAN,  
Stephan [DE/DE]; Morgengraben 14, 51061 Köln (DE).  
PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch  
13, 42327 Wuppertal (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz  
[DE/DE]; Wildsteig 22 a, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

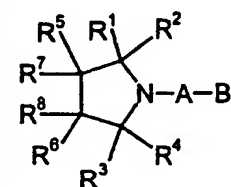
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/007942 A1

(54) Title: SUBSTITUTED ISOINDOLES AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE ISOINDOLE UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to the field of blood clotting, to novel compounds of  
formula (I), to a method for their production and to the use of said compounds as active  
ingredients in medicaments for preventing and/or treating diseases. Said compounds are  
factor Xa inhibitors.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden  
neue Verbindungen der Formel (I), ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwen-  
dung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen  
beschrieben. Die Verbindungen inhibieren Faktor Xa.

BEST AVAILABLE COPY

### Substituierte Isoindole und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere be-  
5 trifft die vorliegende Erfindung neue Isoindol-Derivate, Verfahren zu ihrer Her-  
stellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe  
Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet“ werden können. So  
10 kann ein Blutverlust vermieden bzw. minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäß-  
verletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzy-  
matische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hier-  
bei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald akti-  
viert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende  
15 der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche  
Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei  
der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und extrinsischen System, die in  
einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommt dem  
Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da  
20 er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet  
Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits  
Fibrinogen zu Fibrin, einem faserig-gallertigen Gerinnungsstoff. Darüber hinaus ist  
Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen  
erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

25 Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase - zwischen Blutung und Throm-  
bose - unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte  
Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungs-  
prozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen (Ar-  
30 terien, Venen, Lymphgefäßen) oder Hohlräumen bewirken. Dies kann zu schwerwie-  
genden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile

Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen führen; diese Erkrankungen werden im folgenden zusammenfassend auch als thromboembolische Erkrankungen bezeichnet. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität - systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen.

Diese thromboembolischen Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 199 ff., Stichwort „Blutgerinnung“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Blutgerinnung“; Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, Seiten 259 ff.).

Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prävention von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

Für die Therapie und Prävention von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapierung mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie,

Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“).

5

Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungs-  
10 faktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind  
15 weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 292 ff., Stichwort „Cumarinderivate“; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985 - 1996, Stichwort „Vitamin K“).

20

In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prävention von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibierung von Faktor Xa (vgl. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J.  
25 A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT 1998, 3, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future 1998, 23, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs 1998, 3, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs  
30 1999, 1 (1), 63). Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie



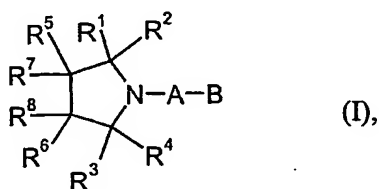
nichtpeptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

Sie sollen insbesondere zur effizienteren Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen geeignet sein und hierbei die zuvor geschilderten  
 10 Nachteile des Standes der Technik – zumindest teilweise – vermeiden, wobei unter dem Begriff „thromboembolische Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische  
 15 Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen verstanden werden.

Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Antikoagulantien, welche mit erhöhter Selektivität den Blutgerinnungsfaktor Xa inhibieren und  
 20 hierbei die Probleme der aus dem Stand der Technik bekannten Therapiemethoden für thromboembolische Erkrankungen – zumindest teilweise – vermeiden sollen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



25

worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam für O stehen und

- 5 -

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O stehen,

oder

5

$R^1$  Wasserstoff, Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff bedeutet und

10  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O stehen,

oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für O stehen,

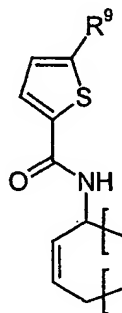
15

$R^3$  Wasserstoff, Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bedeutet und

$R^4$  Wasserstoff bedeutet,

20  $R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen und

$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für



stehen,

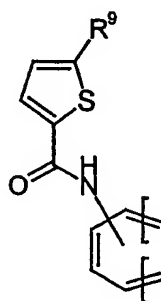
25

worin

$R^9$  Halogen, Trifluormethyl oder Methyl bedeutet,

5 oder

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für



stehen,

10

worin

$R^9$  die oben angegebene Bedeutung besitzt,

15 A (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkandiyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkendiyl bedeutet,

B Phenylen oder Cyclohexandiyl bedeutet, die durch Amino, Harnstoff, Sulfamoyl, -C(=N-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>)-H, -C(=NR<sup>10</sup>)-R<sup>11</sup>

20

worin

$R^{10}$  Wasserstoff oder -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub> bedeutet,

$R^{11}$  -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

25

worin

$R^{12}$  und  $R^{13}$ , unabhängig voneinander, Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

5

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiertes 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylammonium, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=NR<sup>16</sup>)-R<sup>17</sup>, -N-C(=O)-R<sup>18</sup> oder -N-C(=O)-NH-R<sup>19</sup> substituiert sein kann,

10

worin

$R^{14}$  Wasserstoff, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, gegebenenfalls durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, wobei die Ringe ihrerseits durch Halogen substituiert sein können, bedeutet,

15

$R^{15}$  Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Cyano substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

20

$R^{16}$  Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet,

$R^{17}$  Amino, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, gegebenenfalls durch Amino oder Trifluormethyl substituiertes Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, gegebenenfalls durch Trifluormethyl substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino bedeutet,

25

- R<sup>18</sup> Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiertes 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,
- 5 R<sup>19</sup> Wasserstoff, Amino, Dimethylamino, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Dimethylamino, Carbamoyl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,
- 10 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, das seinerseits ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Cyano, Thiocarbamoyl, gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiertes 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, gegebenenfalls durch -C(=NR<sup>20</sup>)-R<sup>21</sup> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder -C(=NR<sup>20</sup>)-R<sup>21</sup> substituiert
- 15 sein kann,
- worin
- 20 R<sup>20</sup> Wasserstoff, Hydroxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,
- R<sup>21</sup> Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino, Benzylamino oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,
- 25 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, das seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann,
- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das seinerseits ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Cyano, Carbamoyl oder gegebenenfalls durch Amino
- 30 substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann,

5- bis 10-gliedriges Heteroaryloxy, das seinerseits durch Amino oder N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl substituiert sein kann,

oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das seinerseits durch Amino substituiert  
5 sein kann, substituiert sein können,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit von dem  
10 Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.  
15

Weiterhin können bestimmte Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

20 Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit  
25 organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

30 Salze können ebenso physiologisch unbedenkliche Salze mit üblichen Basen sein, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B.

Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin oder Methylpiperidin.

- 5 Ausserdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

10

- Als “Hydrate“ bzw. “Solvate“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrat. Gleichermassen kommen auch die
- 15 Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor, Brom oder Fluor.

20

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B.
- 25 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Mono- oder Dialkylamino, Trialkylammonium oder N-Alkylaminocarbonyl.

30

Monoalkylamino steht für eine Amino-Gruppe mit einem wie oben definierten Alkylsubstituenten. Dialkylamino steht für eine Amino-Gruppe mit zwei, gleichen oder verschiedenen, wie oben definierten Alkylsubstituenten. Trialkylammonium steht für eine Amino-Gruppe mit drei, gleichen oder verschiedenen, wie oben definierten Alkylsubstituenten. N-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe mit einem wie oben definierten Alkylrest, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkandiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkandiylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methandiyl, Ethandiyl, Propan-1,3-diyl, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,4-diyl, Butan-1,3-diyl.

(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkendiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkendiylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethen-1,2-diyl, Ethen-1,1-diyl, Propen-1,1-diyl, Propen-1,2-diyl, Propen-1,3-diyl, Propen-3,3-diyl, Propen-2,3-diyl, But-2-en-1,4-diyl.

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich die entsprechenden Cycloalkylreste mit weniger Kohlenstoffatomen wie (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkylamino. Cycloalkylamino steht für einen wie oben definierten Cycloalkylrest, der über eine Aminogruppe verknüpft ist.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy,



Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy bevorzugt ist.

- 5     (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen.

10

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl und Naphthyl. Im allgemeinen gilt, dass Phenyl bevorzugt ist.

- 15     5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht für einen mono- oder bicyclischen gegebenenfalls benzokondensierten aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, 20     Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl wie z.B. Pyridyl, 25     Pyrimidyl, Pyridazinyl und Pyrazolyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Heteroaryloxy. Heteroaryloxy steht für einen wie oben definierten Heteroarylrest, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist.

30

5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt:

5 Tetrahydrofuryl, Pyrrolidiny, Pyrrolinyl, Piperidiny, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, Imidazolinyl, Tetrahydropyrimidinyl und 1,4-Diazepinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedrige Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5-

10 oder 6-gliedrige Heterocyclen wie Piperidiny, Morpholinyl, Piperazinyl, Imidazolinyl, Tetrahydropyrimidinyl und Pyrrolidiny bevorzugt sind.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

15 worin

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für O stehen und

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O stehen,

20

oder

$R^1$  Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

25  $R^2$  Wasserstoff bedeutet und

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O stehen,

oder

30

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für O stehen,

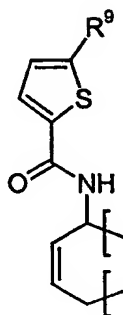
$R^3$  Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet und

$R^4$  Wasserstoff bedeutet,

5

$R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen und

$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für



10

stehen,

worin

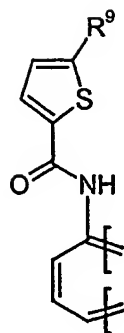
$R^9$  Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,

15

oder

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für

- 15 -



stehen,

worin

5  $R^9$  die oben angegebene Bedeutung besitzt,

A  $(C_1-C_3)$ -Alkandiyl oder  $(C_2-C_3)$ -Alkendiyl bedeutet,

10 B Phenylen oder Cyclohexandiyl bedeutet, die durch  $-C(=NR^{10})-R^{11}$

worin

$R^{10}$  Wasserstoff bedeutet,

15  $R^{11}$   $-NR^{12}R^{13}$  oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

worin

20  $R^{12}$  und  $R^{13}$ , unabhängig voneinander, Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl  
oder  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl bedeuten,

Methyl oder Ethyl, die ihrerseits durch Cyano, Methoxycarbonyl,  
gegebenenfalls durch Methyl oder Ethyl substituiertes 5- oder 6-gliedriges  
Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, Tri- $(C_1-C_2)$ -alkylammonium,

$-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{16})-\text{R}^{17}$ ,  $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{18}$  oder  $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{19}$  substituiert sein können,

worin

5

$\text{R}^{14}$  Wasserstoff, Dimethylamino, gegebenenfalls durch 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiertes Methyl oder Ethyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, das durch Halogen substituiert sein kann, bedeutet,

10

$\text{R}^{15}$  Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

$\text{R}^{16}$  Wasserstoff bedeutet,

15

$\text{R}^{17}$  Amino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, gegebenenfalls durch Amino oder Trifluormethyl substituiertes Mono- oder Di-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-Alkylamino, gegebenenfalls durch Trifluormethyl substituiertes ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ )-Cycloalkylamino bedeutet,

20

$\text{R}^{18}$  Trifluormethyl oder ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-Alkyl bedeutet,

$\text{R}^{19}$  Wasserstoff, Amino oder gegebenenfalls durch Methoxy- oder Ethoxycarbonyl substituiertes ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-Alkyl bedeutet,

25

Methoxy oder Ethoxy, die ihrerseits ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl oder  $-\text{C}(=\text{NR}^{20})-\text{R}^{21}$  substituiert sein können,

worin

30

$\text{R}^{20}$  Wasserstoff bedeutet,

$R^{21}$  Amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkylamino, Benzylamino oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

5 oder Pyridyl substituiert sein können,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

10

worin

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für O stehen und

15  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O stehen,

oder

$R^1$  Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy bedeutet,

20

$R^2$  Wasserstoff bedeutet und

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O stehen,

25

oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für O stehen,

$R^3$  Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy bedeutet und

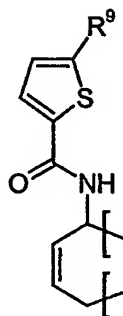
30

$R^4$  Wasserstoff bedeutet,

$R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen und

$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für

5



stehen,

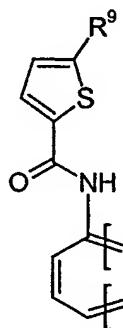
worin

10  $R^9$  Chlor oder Brom bedeutet,

oder

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für

15



stehen,

worin

R<sup>9</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzt,

A Methandiyl oder Ethandiyl bedeutet,

5 B Phenylen bedeutet, das durch -C(=NR<sup>10</sup>)-R<sup>11</sup>

worin

R<sup>10</sup> Wasserstoff bedeutet,

10

R<sup>11</sup> Amino bedeutet,

Methyl, das seinerseits durch Cyano, gegebenenfalls durch Methyl  
substituiertes Imidazolinyl oder Tetrahydropyrimidinyl, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> oder  
15 -C(=NR<sup>16</sup>)-R<sup>17</sup> substituiert sein kann,

worin

R<sup>14</sup> gegebenenfalls durch Pyridyl substituiertes Methyl oder Pyridyl  
20 bedeutet,

R<sup>15</sup> Wasserstoff bedeutet,

R<sup>16</sup> Wasserstoff bedeutet,

25

R<sup>17</sup> Amino, Piperidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, gegebenenfalls durch  
Amino oder Trifluormethyl substituiertes Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
Alkylamino oder gegebenenfalls durch Trifluormethyl substituiertes  
Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylamino bedeutet,

30



oder Methoxy oder Ethoxy, die ihrerseits durch  $-C(=NH)-NH_2$  substituiert sein können, substituiert sein kann,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

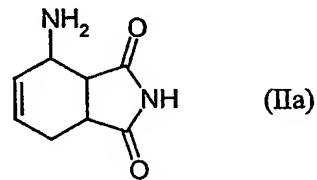
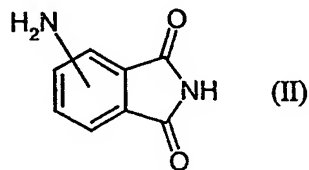
5

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin B für Phenylen oder Cyclohexandiyl steht, dessen Substituenten sich in 3- oder 4-Position zur Anknüpfungstelle des Phenyl- oder Cyclohexanrings befinden.

10 Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen, beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), wobei man  
entweder

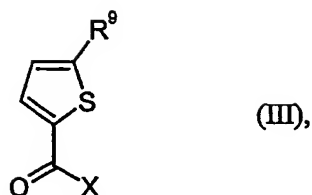
20 [A] Verbindungen der Formel (II) oder (IIa)



mit Verbindungen der Formel (III)

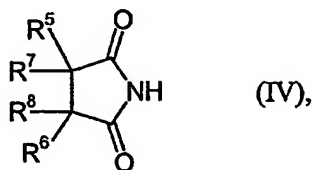
25

- 21 -



worin  $R^9$  die oben angegebene Bedeutung hat und X für eine Abgangsgruppe steht,

5 in Verbindungen der Formel (IV)



worin  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

10

überführt und anschließend mit Verbindungen der Formel (V)



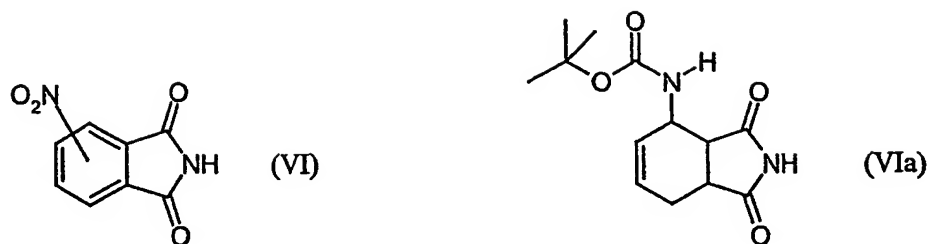
15 worin A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen und Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

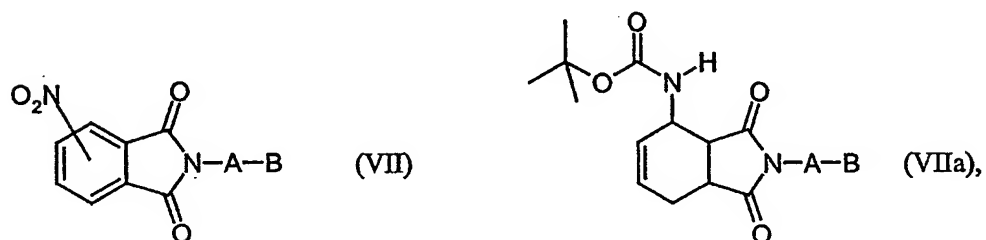
20 worin  $R^1$  und  $R^2$ , sowie  $R^3$  und  $R^4$ , jeweils gemeinsam, für O stehen und  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen,

oder

25 [B] Verbindungen der Formel (VI) oder (VIa)



5 mit Verbindungen der Formel (V) zu Verbindungen der Formel (VII) oder (VIIa)



worin A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen,

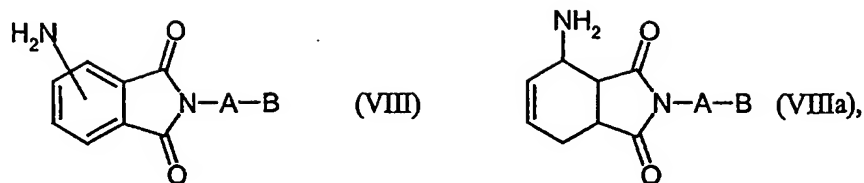
10

umsetzt und anschließend

entweder

15 [B1] Verbindungen der Formel (VII) durch Reduktion der Nitrogruppe in Verbindungen der Formel (VIII) oder Verbindungen der Formel (VIIa) durch Abspaltung der BOC-Schutzgruppe in Verbindungen der Formel (VIIIa)

- 23 -



worin A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen,

5

überführt und dann mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

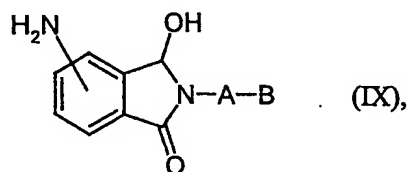
worin  $R^1$  und  $R^2$ , sowie  $R^3$  und  $R^4$ , jeweils gemeinsam, für O stehen und  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen,

10

oder

[B2] Verbindungen der Formel (VII) durch Reduktion einer Carbonylgruppe und der Nitrogruppe zu Verbindungen der Formel (IX)

15

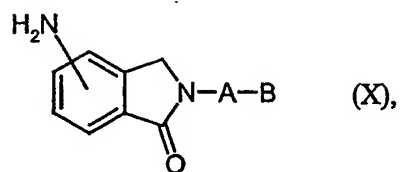


worin A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen,

20

umsetzt, gegebenenfalls anschließend durch weitere Reduktion in Verbindungen der Formel (X)

- 24 -



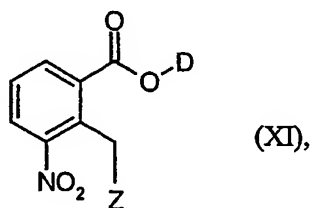
worin A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen,

5 überführt und dann die so erhaltenen Verbindungen der Formel (IX) oder (X) mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

worin  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für O,  $R^3$  für Wasserstoff oder Hydroxy,  $R^4$  für Wasserstoff stehen oder  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O,  $R^1$  für Wasserstoff oder  
 10 Hydroxy,  $R^2$  für Wasserstoff stehen und  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen,

oder

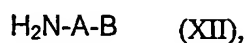
15 [C] Verbindungen der Formel (XI)



worin D für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Z für eine Abgangsgruppe steht,

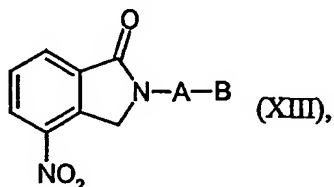
20

mit Verbindungen der Formel (XII)



worin A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen,

zu Verbindungen der Formel (XIII)

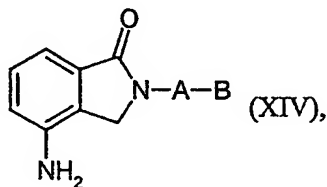


5

worin A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen,

umsetzt, dann durch Reduktion der Nitrogruppe in Verbindungen der Formel (XIV)

10



worin A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen,

15

überführt und dann mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

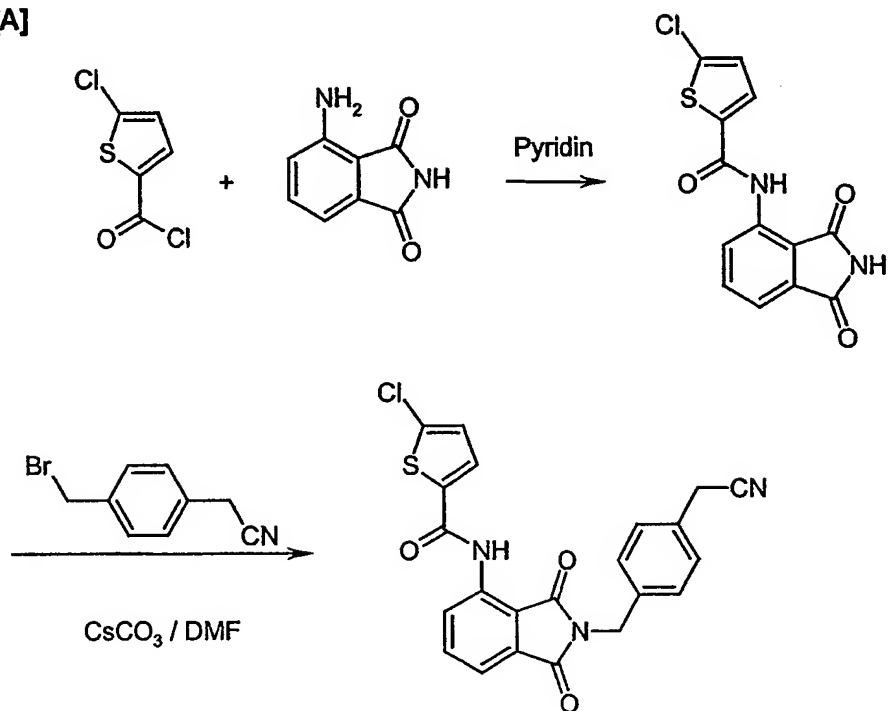
worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  für Wasserstoff,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  gemeinsam für O stehen und  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ , A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen,

20

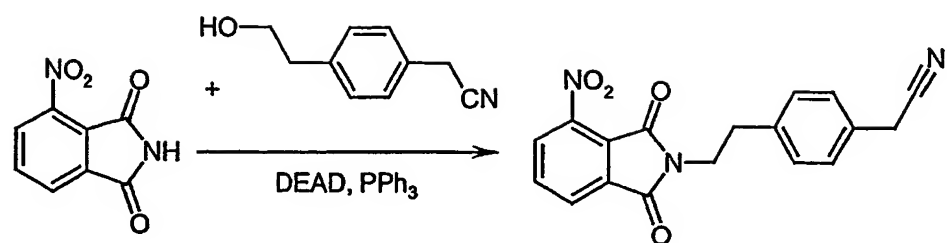
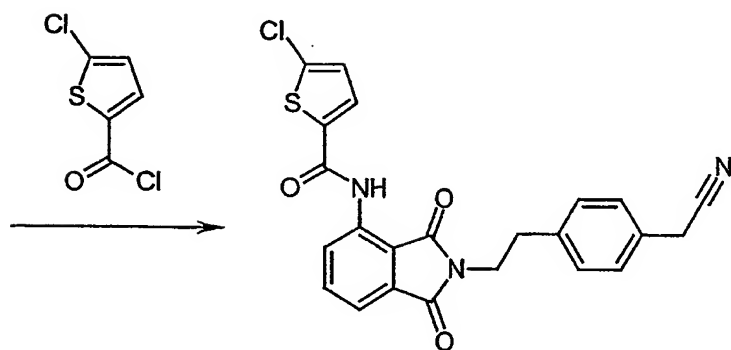
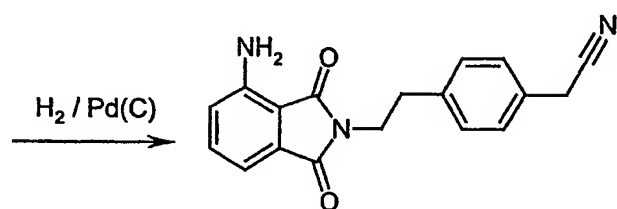
wobei sich bei den so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls weitere Derivatisierungen, die nach üblichen Methoden durchgeführt werden können, anschließen können.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

[A]

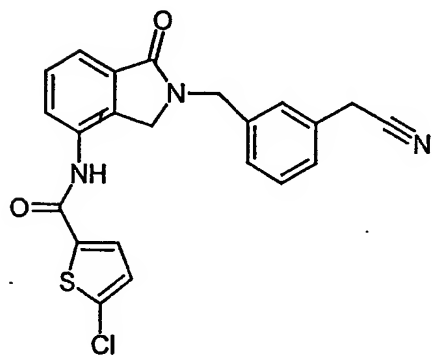
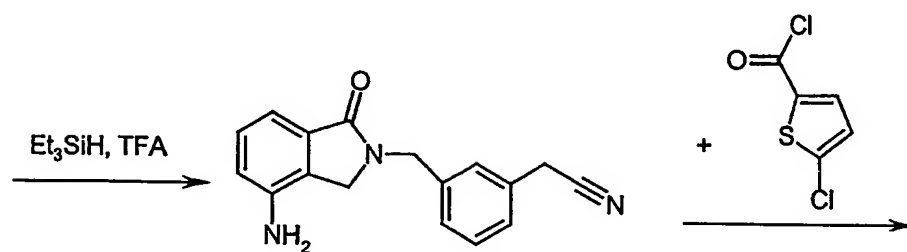
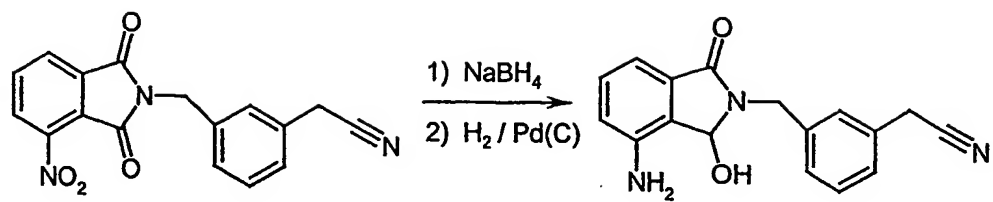


- 27 -

**[B]****[B1]**

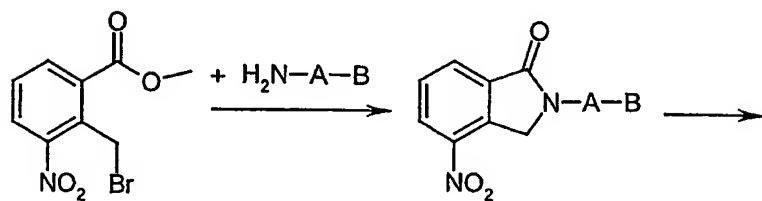


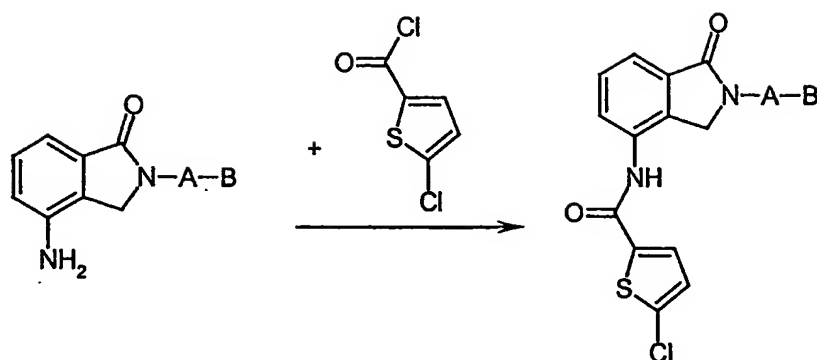
[B2]



5

[C]





Als Lösemittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind, oder Wasser. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO), chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder aber Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium oder aber auch Amine wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin (NMM), N-Methylpiperidin, Diisopropylethylamin (Hünigbase) oder 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder Pyridin.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 5 Die Umsetzung mit Thiophencarbonsäurederivaten der Formel (III) wie im ersten Verfahrensschritt [A]: (II) / (IIa) + (III)  $\rightarrow$  (IV); zweiten Verfahrensschritt [B1]: (VIII) / (VIIIa) + (III)  $\rightarrow$  (I); dritten Verfahrensschritt [B2]: (IX) / (X) + (III)  $\rightarrow$  (I) und dritten Verfahrensschritt [C]: (XIV) + (III)  $\rightarrow$  (I) erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt im Bereich von -78°C  
10 bis +60°C, insbesondere bei 0°C bis +50°C. Als Abgangsgruppe X werden beispielsweise Halogene eingesetzt, also das entsprechende Säurechlorid oder -bromid, oder es werden die entsprechenden Säureanhydride eingesetzt. Bevorzugt ist das entsprechende Säurechlorid. Als Lösemittel bevorzugt ist Pyridin oder Tetrahydrofuran. Gegebenenfalls wird als Base 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP)  
15 oder Triethylamin zugegeben.

- Im zweiten Verfahrensschritt [A]: (IV) + (V)  $\rightarrow$  (I) und ersten Verfahrensschritt [B]: (VI) / (VIa) + (V)  $\rightarrow$  (VII) / (VIIa) erfolgt eine Derivatisierung von Phthalimiden in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit Verbindungen der  
20 Formel (V). Als Abgangsgruppe Y in Verbindungen der Formel (V) kommen beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat oder eine durch Reagenzien wie Diethylazodicarboxylat (DEAD)/PPh<sub>3</sub> aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion). Als Lösemittel bevorzugt ist im Fall einer Reaktion unter Mitsunobu-Bedingungen Tetrahydrofuran, die Umsetzung mit Alkylhalogeniden erfolgt  
25 bevorzugt in Dimethylformamid als Lösungsmittel in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt bei 0°C bis Raumtemperatur.

- Im ersten Verfahrensschritt [B1]: (VII)  $\rightarrow$  (VIII), im zweiten Teil des ersten  
30 Verfahrensschrittes [B2]: (VII)  $\rightarrow$  (IX) und im zweiten Verfahrensschritt [C]: (XIII)  $\rightarrow$  (XIV) wird eine aromatische Nitrogruppe in das entsprechende Amin überführt.

Als Lösemittel bevorzugt sind Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran und Essigsäureethylester oder Gemische dieser Lösungsmittel. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt bei Raumtemperatur. Geeignet sind herkömmliche Hydrierverfahren, bevorzugt ist die Hydrierung mit Wasserstoff bei Atmosphärendruck in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Palladium auf Kohle [Pd(C); 10 Gew.-%].

Im ersten Verfahrensschritt [B1]: (VIIa) → (VIIIa) wird durch Abspaltung der BOC-Schutzgruppe unter dafür üblichen Reaktionsbedingungen in Gegenwart einer Säure die Aminogruppe freigesetzt. Bevorzugte Lösungsmittel-/Säuresysteme sind Dichlormethan/Trifluoressigsäure oder Dioxan/Salzsäure. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt bei 0°C bis Raumtemperatur.

Im ersten Teil des ersten Verfahrensschrittes [B2]: (VII) → (IX) wird eine Carbonylfunktion des Phthalimidsystems zur entsprechenden Hydroxyfunktion reduziert. Es entsteht in der Regel ein Isomerengemisch, das chromatographisch getrennt werden kann. Als Lösemittel bevorzugt ist ein Gemisch aus Methanol und Dichlormethan. Geeignet sind herkömmliche Hydrierverfahren, vorzugsweise wird Natriumborhydrid als Reduktionsmittel verwendet.

Im gegebenenfalls erfolgenden zweiten Verfahrensschritt [B2]: (IX) → (X) wird eine Hydroxygruppe durch Reduktion in den entsprechenden Kohlenwasserstoff überführt. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt bei Raumtemperatur. Als Lösemittel bevorzugt ist Dichlormethan. Geeignet sind herkömmliche Hydrierverfahren, vorzugsweise das System Trifluoressigsäure (TFA)/Triethylsilan.

Die Alkylierung im ersten Verfahrensschritt [C]: (XI) + (XII) → (XIII) erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt bei +50°C bis +80°C. Als Abgangsgruppe Z in Verbindungen der Formel (XI) kommen

beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat oder Mesylat, bevorzugt ist Brom. Als Lösemittel bevorzugt ist Dimethylformamid, als zusätzliche Base wird beispielsweise Triethylamin eingesetzt.

- 5 Die Verbindungen der Formeln (II), (IIa), (III), (V), (VI), (VIa), (XI) und (XII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder nach üblichen literaturbekannten Methoden herstellbar.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) sind auch in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet. Geeignete Kombinationswirkstoffe sind insbesondere Plättchenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenker, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) wirken insbesondere als Antikoagulantien und können daher bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

- 30 Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) gleichermaßen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) ebenso für die Prävention und/oder Behandlung von Atherosklerose und Arthritis in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prävention und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und von Krebs.

Weiterhin umfasst die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Verbindungen der Formel (I) zugegeben werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

Als „selektiv“ werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die  $IC_{50}$ -Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den  $IC_{50}$ -Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal, lokal wie beispielsweise bei Implantaten oder Stents, oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär). Insbesondere geeignet sind die orale und intravenöse Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation, worin ein weiterer Vorteil gegenüber der aus

dem Stand der Technik bekannten Therapie von thromboembolischen Erkrankungen liegt.

Die neuen Wirkstoffe der Formel (I) können in bekannter Weise in die üblichen  
5 Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt in 0,5 bis 90 Gew.-%, insbesondere von 1 bis  
10 85 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art  
15 des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer  
20 Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung  
25 von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation  
30 Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg, insbe-

sondere etwa 0,1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

5 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,5 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen bei intravenöser bzw. oraler Applikation abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszu-  
15 kommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeichnen sich gegenüber herkömmlichen Präparaten zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere dadurch aus, dass durch die selektive Hemmung des Faktors Xa eine größere therapeutische Breite erreicht wird. Dies bedeutet für den Patienten ein geringeres Blutungsrisiko und für den behandelnden Arzt eine bessere Einstellbarkeit  
25 des Patienten. Außerdem erfolgt - durch den Mechanismus bedingt - ein schneller Wirkeintritt. Vor allem aber erlauben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine orale Applikationsform, worin ein weiterer Vorteil der Therapie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen liegt.

30 Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht.



## A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

### 1. Allgemeine Testmethoden

- 5 Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

#### a) Testbeschreibung (in vitro)

##### 10 a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung

Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen  
15 wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO.  
20 Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und  
25 daraus die IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

### a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l  $\text{CaCl}_2$ , pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die  $\text{IC}_{50}$ -Werte berechnet.

### a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

**b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)****b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)**

5 Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200 bis 250 g wurden mit einer Rompun/ Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209  
10 bis 1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen  
15 aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös  
20 über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

**b.2) Arteriell Thrombose-Modell (Ratte)**

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben  
25 narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2  
30 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschlie-

ßend wurde der Blutfluss durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

### 10      **b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)**

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

**B     Herstellungbeispiele**

In den Beispielen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

DMF = Dimethylformamid

5     THF = Tetrahydrofuran

**HPLC-Parameter:**

10     **Methode 1:** Säule: Kromasil C18; L-R Temperatur: 30°C; Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>;  
Eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 98%A, → 4.5 min  
10%A, → 6.5 min 10%A.

15     **Methode 2:** Säule: Kromasil C18 60\*2; L-R Temperatur: 30°C; Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>;  
Eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 90%A, → 4.5 min  
10%A, → 6.5 min 10%A.

20     **Methode 3:** Säule: Kromasil C18 60\*2; L-R Temperatur: 30°C; Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>;  
Eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 98%A, → 4.5 min  
10%A, → 6.5 min 10%A.

**Methode 4:** Säule: Symmetry C18, 2.1 mm x 150 mm; Säulenofen: 50°C; Fluss =  
0.6 mlmin<sup>-1</sup>; Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/ 1 Wasser, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: 0.0  
min 90%A, → 4.0 min 10%A, → 9 min 10%A.

25     **Methode 5:** Instrument Micromass Quattro LCZ  
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss = 0.5  
mlmin<sup>-1</sup>; Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1%  
Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%A, → 4 min 90%A, → 6 min 90%A.

**Methode 6: Instrument Micromass Platform LCZ**

Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; Temperatur: 40°C; Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>; Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%A, → 4 min 90%A, → 6 min 90%A.

5

**Methode 7: Instrument Micromass Quattro LCZ**

Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; Temperatur: 40°C; Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>; Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%A, → 1 min 5%A, → 5 min 90%A, → 6 min 90%A.

10

**Methode 8: Instrument Micromass Platform LCZ**

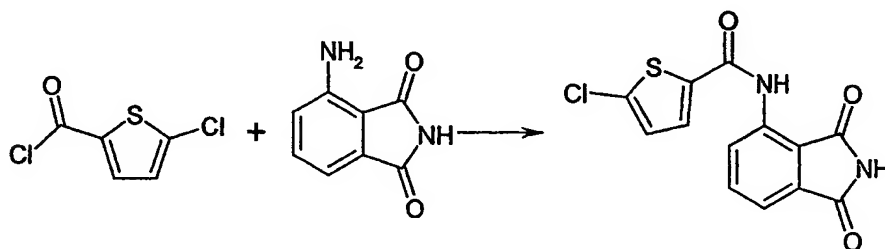
Säule: Symmetry C18, 150 mm x 2.1 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; Temperatur: 40°C; Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>; Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%A, → 9 min 90%A, → 10 min 90%A.

15

### Synthesebeispiele

#### Beispiel 1

##### 5 **5-Chlor-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**



10 Man löst 7.8 g (43.7 mmol) 3-Aminophthalsäureimid bei 0°C unter Rühren in 200 ml Pyridin. Anschließend gibt man innerhalb von 5 min 5-Chlor-2-thiophencarbonsäurechlorid (erhalten durch Kochen von 5-Chlor-2-thiophencarbonsäure in SOCl<sub>2</sub>) hinzu. Man rührt bei Raumtemperatur unter DC-Kontrolle nach, wobei aus der zunächst klaren Lösung ein Brei wird. Man gibt nochmals 200 ml THF hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

15 Anschließend wird der Ansatz in 500 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. In der wässrigen Phase verbleiben noch größere Mengen an schwerlöslichen Kristallen, die abgesaugt werden. Man löst die Kristalle in 200 ml THF und trocknet mit Magnesiumsulfat. Die einrotierte Lösung wird nochmals mit  
20 Ether verrieben und abgesaugt. Es werden 3.5 g (26.4% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.

**Beispiel 2****2-[3-(Hydroxymethyl)phenoxy]acetonitril**

- 5 Man löst 25.3 g (203.8 mmol) 3-Hydroxybenzylalkohol in 50 ml Dimethylformamid, gibt 400 ml Aceton und 28.17 g (203.8 mmol) fein zerriebenes Kaliumcarbonat hinzu. Nach 5-minütigem Rühren gibt man 24.45 g (203.8 mmol) Bromacetonitril hinzu und kocht 72 Stunden unter Rückfluss. Man filtriert und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, mit 10%iger wässriger
- 10 Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Eluens Toluol -> Toluol/Essigester = 1:1). Nach Eindampfen erhält man 163.18 g (86% d.Th.) eines Öls.  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester = 1:1) = 0.41.

- 15 Analog wurden folgende Verbindungen erhalten:

**Beispiel 3****2-[4-(Hydroxymethyl)phenoxy]acetonitril**

20

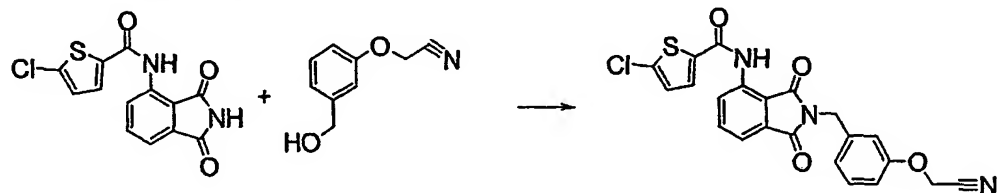
$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester = 1:1) = 0.5; Ausb. 34.1%.

**Beispiel 4**

- 25 **2-[3-(Hydroxymethyl)phenoxy]propanitril**

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester = 1:1) = 0.43; Ausb. 36.5%.



**Beispiel 5****5-Chlor-N-{2-[3-(cyanomethoxy)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

5

Man löst 1.46 g (8.94 mmol) 2-[3-(Hydroxymethyl)phenoxy]acetonitril, 2.5 g (8.15 mmol) 5-Chlor-N-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid und 4.28 g (16.3 mmol) Triphenylphosphin unter Argon in 250 ml Tetrahydrofuran. Man gibt 2.84 g (16.3 mmol) DEAD (Diethylazodicarboxylat) hinzu und rührt bei Raumtemperatur über Nacht. Man gibt 10g Kieselgel hinzu, engt im Vakuum ein und chromatographiert über eine Kieselgelsäule (Gradient: Toluol -> Toluol/Essigester = 4:1). Man erhält 2.37 g (64.4% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 164°C.  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester = 4:1): 0.45.

15

Analog wurden erhalten:

**Beispiel 6****5-Chlor-N-{2-[4-(cyanomethoxy)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

Ausbeute 32%; Smp. 199°C;  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester=4:1)=0.66.

25

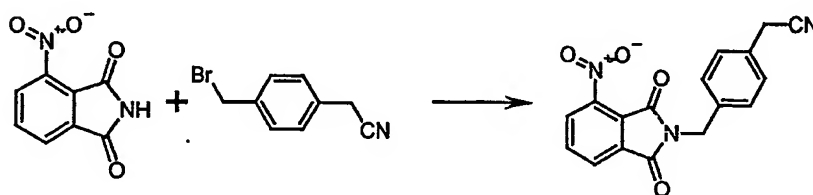
**Beispiel 7****5-Chlor-N-{2-[3-(1-cyanoethoxy)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

Ausb. 70.2%; Smp. 88°C;  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 4:1)=0.74.

### Beispiel 8

5

#### 2-{4-[(4-Nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}acetonitril



- 10 9.79 g (50.93 mmol) 3-Nitrophthalimid werden in 450 ml DMF gelöst und mit 10.56 g (76.39 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Suspension wird 10 min lang mit Ultraschall behandelt. Dann werden 10.7 g (50.93 mmol) 2-[4-(Brommethyl)-phenyl]acetonitril (erhalten durch Umsetzung von 2-(4-Methylphenyl)acetonitril mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Azobisisobutyronitril (AIBN) in Tetrachlormethan,
- 15 vgl. E. Laurent, B. Marquet, R. Tardivel; *Tetrahedron*; 47; 24; 1991; S. 3969-3980) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 20 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Suspension auf ein Gemisch von 300 ml 2 N Salzsäure und 3 l Wasser gegossen. Die entstehenden Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es werden 12 g (73% d. Th.) der gewünschten
- 20 Verbindung erhalten.  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 100/1) = 0.55, MS = 322.2 (M+H<sup>+</sup>).

Analog wurden dargestellt:

### Beispiel 9

25

Aus 3-Nitrophthalimid und 2-[3-(Brommethyl)phenyl]acetonitril (erhalten durch Umsetzung von 2-(3-Methylphenyl)acetonitril mit NBS und AIBN in Tetrachlormethan):

**{3-[(4-Nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}acetonitril**

MS = 322 (M+H), rt (Methode 4) = 3.99 min.

5

**Beispiel 10**

Aus 3-Nitrophthalimid und 4-Brombutyronitril:

10     **4-(4-Nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)butannitril**

MS = 260 (M+H), rt (Methode 4) = 3.36 min.

**Beispiel 11**

15

Aus 3-Nitrophthalimid und 5-Bromvaleronitril:

**5-(4-Nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)pentannitril**

20     MS = 274 (M+H), rt (Methode 4) = 3.59 min.

**Beispiel 12**

25     Aus 3-Nitrophthalimid und 4-(2-Bromethyl)benzonitril (Darstellung aus 4-(2-Hydroxyethyl)benzonitril s. G. Wagner, H. Vieweg, *Pharmazie*; 37; 1; 1982; S. 13-16):

**4-[2-(4-Nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]benzonitril**

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/EtOAc = 5/1) = 0.6, rt (Methode 4) = 4.16 min.

30

**Beispiel 13**

Aus *tert*-Butyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-4-ylcarbammat (Darstellung s. DE 4123918) und 4-(2-Bromethyl)benzonitril:

5

***tert*-Butyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-4-ylcarbammat**

MS = 337 (M - *tert*-Bu), rt (Methode 4) = 4.56 min.

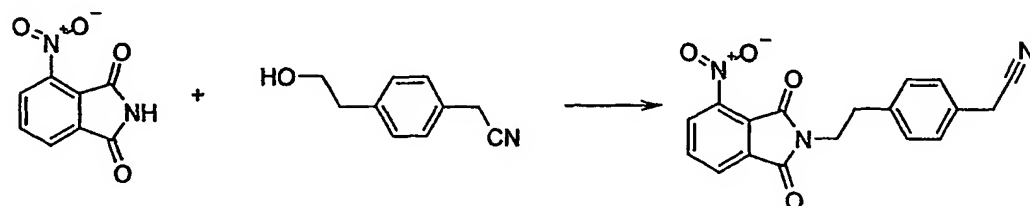
10

**Beispiel 14**

**[4-(2-Hydroxyethyl)phenyl]acetonitril**

- 15 3.85 g (18.81 mmol) 4-Brommethyl-phenylelessigsäure werden in 150 ml THF gelöst und unter Rühren bei 0°C langsam mit 20 ml ein 1M-Lösung von BH<sub>3</sub> in THF versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2M Salzsäure versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird
- 20 über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. 3.64 g (16.92 mmol) des so erhaltenen 2-[4-(Brommethyl)phenyl]ethanols werden ohne weitere Reinigung in 36 ml DMSO gelöst und mit 1.65 g (25.38 mmol) Kaliumcyanid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann auf Diethylether/ges. wässrige Natriumhydrogencarbonat Lösung gegossen. Die organische
- 25 Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es werden 2.5 g des Produktes erhalten.

rt (Methode 4) = 2.66 min.

**Beispiel 15****{4-[2-(4-Nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]phenyl}acetonitril**

5

4.66 g (26.75 mmol) Diethylazodicarboxylat werden in 50 ml THF unter Argon vorgelegt. 2.57 g (13.38 mmol) 3-Nitrophthalimid, 2.37 g (14.71 mmol) [4-(2-Hydroxyethyl)phenyl]acetonitril und 7.02 g (26.75 mmol) Triphenylphosphin werden zugegeben, und es wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Ether/wässrige Pufferlösung pH7 gegossen, die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Es werden 3.08 g (69% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.

15

MS = 336.3 (M+H), R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 100/1) = 0.37.

Analog wurden dargestellt:

20

**Beispiel 16**

Aus 3-Nitrophthalimid und 3-(2-Hydroxyethyl)benzonitril (Darstellung aus 2-(3-Nitrophenyl)ethanol über katalytische Reduktion der Nitrogruppe und anschließende Sandmeyer Reaktion, vgl. G. Wagner, H. Vieweg, *Pharmazie*; 37, 1, 1982; S. 13-16):

25

**3-[2-(4-Nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]benzonitril**

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.23, rt (Methode 4) = 4.29 min.

**Beispiel 17**

Aus *tert*-Butyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-4-ylcarbammat und 3-  
5 (3-Hydroxy-1-propenyl)benzonitril (Darstellung aus 3-(3-Cyanophenyl)-2-propensäure (G. Wagner, C. Garbe, P. Richter, *Pharmazie*; 28; 11/12; 1973; S. 724-729) mittels Boranreduktion):

*tert*-Butyl-2-[(3-(3-cyanophenyl)-2-propenyl)-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-  
10 1*H*-isoindol-4-ylcarbammat

MS = 408 (M+H), 352 (M+H – *tert*-Bu), rt (Methode 4) = 4.59 min.

**Beispiel 18**

15

Aus *tert*-Butyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-4-ylcarbammat und 3-  
(3-Hydroxy-1-propyl)benzonitril (Darstellung s. H. Vieweg, G. Wagner, *Pharmazie*;  
37; 3; 1982; S. 178-182):

20 *tert*-Butyl-2-[3-(3-cyanophenyl)propyl]-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-  
isoindol-4-ylcarbammat

MS = 410 (M+H), 354 (M+H – *tert*-Bu), 310 (M+H – *tert*-BuCO<sub>2</sub>), rt (Methode 4) =  
4.68 min.

25

**Beispiel 19**

Aus *tert*-Butyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-4-ylcarbammat und 3-  
(2-Hydroxyethyl)benzonitril:

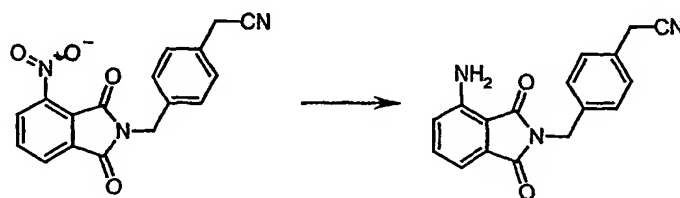
30

*tert*-Butyl-2-[2-(3-cyanophenyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-4-ylcarbamate

MS = 396 (M+H), 340 (M+H – *tert*-Bu), 296 (M+H – *tert*-BuCO<sub>2</sub>), rt (Methode 4) = 4.59 min.

### Beispiel 20

2-{4-[(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}-acetonitril



2.4 g (7.47 mmol) 2-{4-[(4-Nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}acetonitril werden in 130 ml eines Gemisches aus THF/EtOAc/EtOH (7/4/2) gelöst, mit 0.2 g Palladium auf Kohle (10%) versetzt und 6 h lang bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre (1.013 bar) gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 100/0 bis 100/1). Es werden 1.78 g (82% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 50/1) = 0.42, MS = 292 (M+H<sup>+</sup>), rt (Methode 4) = 3.77 min.

Analog wurden durch Reduktion der Nitroverbindungen in THF/EtOAc/EtOH- oder EtOAc/EtOH-Gemischen folgende Amine dargestellt:

**Beispiel 21**

**{3-[(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}acetonitril**

5 MS = 292 (M+H), rt (Methode 4) = 3.85 min.

**Beispiel 22**

**4-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)butannitril**

10

MS = 230 (M+H), rt (Methode 4) = 3.09 min.

**Beispiel 23**

15 **5-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)pentannitril**

MS = 244 (M+H), rt (Methode 4) = 3.33 min.

**Beispiel 24**

20

**4-[2-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]benzonitril**

MS = 292 (M+H), rt (Methode 4) = 3.97 min.

25 **Beispiel 25**

**{4-[2-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]phenyl}acetonitril**

MS = 306 (M+H), rt (Methode 4) = 3.98 min.

30

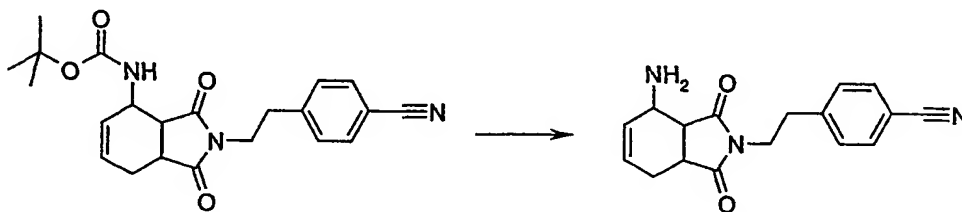


**Beispiel 26****3-[2-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]benzonitril**

5 MS = 292 (M+H), rt (Methode 4) = 3.98 min.

**Beispiel 27**

10 **4-[2-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-benzonitril**



1.008 g (2.55 mmol) *tert*-Butyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-isoindol-4-ylcarbamate werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.79 ml (10.2 mmol) Trifluoressigsäure versetzt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch einrotiert und mit EtOAc und gesättigter, wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 50/1 + 0.5% wässrige NH<sub>3</sub>-Lsg. (25%ig)). Es werden 530 mg (70% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten. MS = 337 (M+H+MeCN), 296 (M+H), rt (Methode 4) = 2.04 min.

Analog wurden durch Umsetzung der entsprechenden *tert*-butoxycarbonylgeschützten Verbindungen mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan die folgenden Amine dargestellt:

**Beispiel 28**

**3-[3-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2*H*-isoindol-2-yl)-1-propenyl]benzonitril**

5

MS = 349 (M+H+MeCN), 308 (M+H), rt (Methode 4) = 2.26 min.

**Beispiel 29**

10 **3-[3-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2*H*-isoindol-2-yl)propyl]-benzonitril**

MS = 310 (M+H), rt (Methode 4) = 2.28 min.

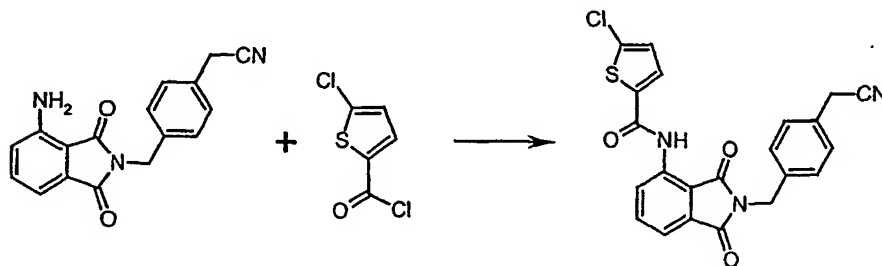
15 **Beispiel 30**

**3-[2-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]-benzonitril**

20 MS = 296 (M+H), rt (Methode 4) = 2.04 min.

**Beispiel 31**

25 **5-Chlor-*N*-(2-[4-(cyanomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**



1.07 g (3.67 mmol) 2-{4-[(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-methyl]phenyl}-acetonitril, 1.33 g (7.35 mmol) 5-Chlor-2-thiophencarbonsäurechlorid (erhalten durch Umsetzung von 5-Chlor-2-thiophencarbonsäure mit SOCl<sub>2</sub>) und 90 mg (0.74 mmol) 4-DMAP werden in 10 ml Pyridin 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 2 N Salzsäure gegossen, und der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es werden 1.57 g (98% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten. R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.25. Das Produkt kann ggf. durch Chromatografie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Ethanol-Gemischen gereinigt werden.

Analog wurden durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit 5-Chlor-2-thiophencarbonsäurechlorid dargestellt:

**Beispiel 32**

**5-Chlor-*N*-{2-[3-(cyanomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

MS = 436 (M+H), rt (Methode 4) = 5.27 min.

**Beispiel 33**

**5-Chlor-*N*-[2-(3-cyanopropyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

MS = 374 (M+H), rt (Methode 4) = 4.80 min.

**Beispiel 34**

**5-Chlor-*N*-[2-(4-cyanobutyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

5

MS = 388 (M+H), rt (Methode 4) = 5.03 min.

**Beispiel 35**

10 **5-Chlor-*N*-{2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

MS = 436 (M+H), rt (Methode 4) = 5.42 min.

15 **Beispiel 36**

**5-Chlor-*N*-(2-{2-[4-(cyanomethyl)phenyl]ethyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

20  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 100/1) = 0.5, rt (Methode 4) = 5.52 min.

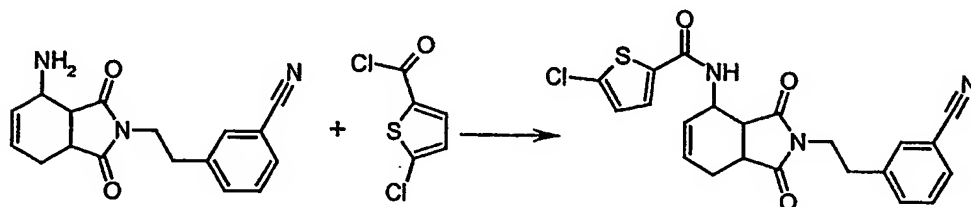
**Beispiel 37**

25 **5-Chlor-*N*-{2-[2-(3-cyanophenyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

MS = 436 (M+H), rt (Methode 4) = 5.45 min.

**Beispiel 38****5-Chlor-N-{2-[2-(3-cyanophenyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

5



54 mg (0.183 mmol) 3-[2-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]benzonitril werden in 5 ml THF gelöst und bei 0°C mit 20.4 mg  
 10 (0.2 mmol) Triethylamin und 36.4 mg (0.2 mmol) 5-Chlor-2-thiophencarbonsäurechlorid versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Essigester und ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gegossen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 100/0 – 100/1).  
 15 Es werden 58 mg (72% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.

MS = 440 (M+H), rt (Methode 4) = 4.59 min.

Die Reaktion kann alternativ auch in Dichlormethan statt THF durchgeführt werden.

20

Analog wurden durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit 5-Chlor-2-thiophencarbonsäurechlorid dargestellt:

**Beispiel 39**

25

**5-Chlor-N-{2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

MS = 440 (M+H),  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1/1) = 0.27.

#### Beispiel 40

5 **5-Chlor-N-{2-[3-(3-cyanophenyl)-2-propenyl]-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

MS = 452 (M+H), rt (Methode 4) = 4.59 min.

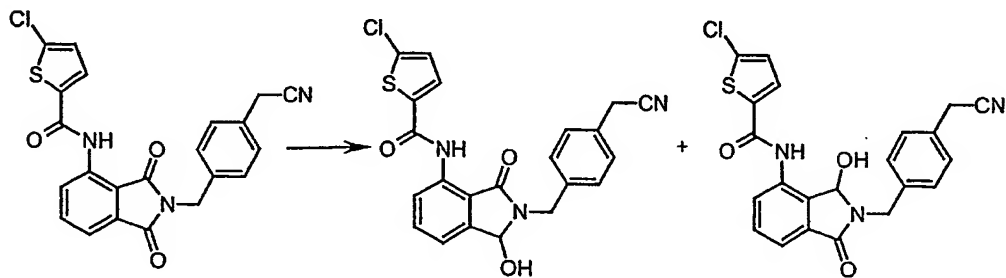
#### 10 Beispiel 41

**5-Chlor-N-{2-[3-(3-cyanophenyl)propyl]-1,3-dioxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

15 MS = 454 (M+H), rt (Methode 4) = 4.68 min.

#### Beispiel 42

20 **5-Chlor-N-{2-[4-(cyanomethyl)benzyl]-3-hydroxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid und 5-Chlor-N-{2-[4-(cyanomethyl)benzyl]-1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**



25 3 g (6.88 mmol) 5-Chlor-N-{2-[4-(cyanomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid werden in einem Gemisch aus 200 ml

Methanol und 400 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 1.04 g (27.53 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch vorsichtig auf 2 N Salzsäure gegossen. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, 5  
filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. Ammoniaklsg.} = 200/1/0.1$  bis  $20/1/0.1$ ). Zuerst wird 5-Chlor-*N*-{2-[4-(cyanomethyl)benzyl]-1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid eluiert. Es werden 1.07 g (36% d. Th.) dieser Verbindung erhalten.

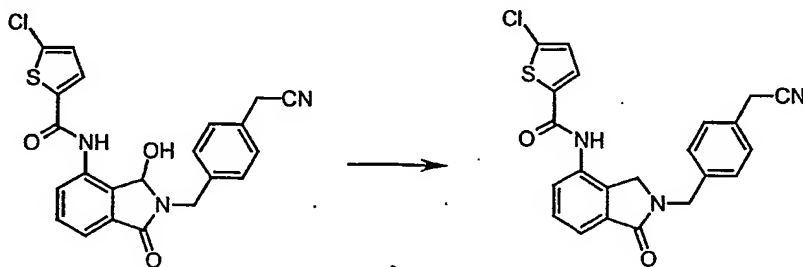
10  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. Ammoniaklsg.} = 50/1/0.01$ ) = 0.17, MS = 438.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Als zweite Fraktion wird 5-Chlor-*N*-{2-[4-(cyanomethyl)benzyl]-3-hydroxy-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid eluiert. Es werden 0.85 g (28% d. Th.) dieser Verbindung erhalten.

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. Ammoniaklsg.} = 50/1/0.01$ ) = 0.11, MS = 438.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 20 Beispiel 43

**5-Chlor-*N*-{2-[4-(cyanomethyl)benzyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**



807 mg (1.84 mmol) 5-Chlor-*N*-{2-[4-(cyanomethyl)benzyl]-3-hydroxy-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid werden in einem Gemisch aus 20ml Dichlormethan und 1.7 ml Trifluoressigsäure gelöst. Dann werden 429 mg (3.69 mmol) Triethylsilan zugegeben, und es wird über Nacht bei Raumtemperatur  
5 gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg und einmal mit 2 M Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es werden 765 mg (98% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten. R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 20/1) = 0.42, MS = 422.3 (M+H<sup>+</sup>).

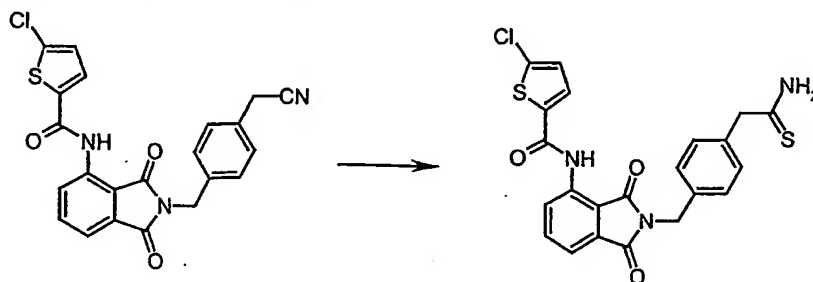
#### Beispiel 44

Analog kann 5-Chlor-*N*-{2-[4-(cyanomethyl)benzyl]-1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid zu 5-Chlor-*N*-{2-[4-(cyanomethyl)-  
15 benzyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid umgesetzt werden.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 100/1) = 0.54, MS = 422.3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Beispiel 45

*N*-{2-[4-(2-Amino-2-thioxoethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid

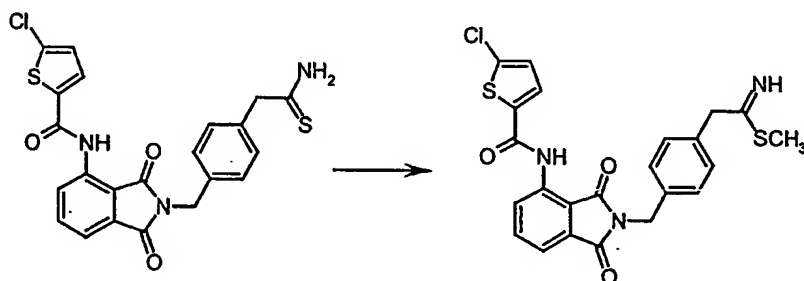




1.38 g (3.16 mmol) 5-Chlor-*N*-{2-[4-(cyanomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid werden in 10 ml einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gelöst. Die Lösung wird mit 2.56 g (25.31 mmol) Triethylamin versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden weitere  
 5 10 ml der gesättigten Schwefelwasserstoff-Pyridin Lösung und 1.3 g Triethylamin zugegeben und weitere 20 h gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit EtOAc verdünnt, dreimal mit 2 N Salzsäure und einmal mit Pufferlösung pH7 gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Es  
 10 werden 0.87 g (59% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.  
 $R_f(\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 20/1) = 0.41$ ,  $\text{MS} = 470 (\text{M}+\text{H}^+)$ .

#### Beispiel 46

15 **Methyl-2-{4-[(4-{[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}ethanimidothioat**

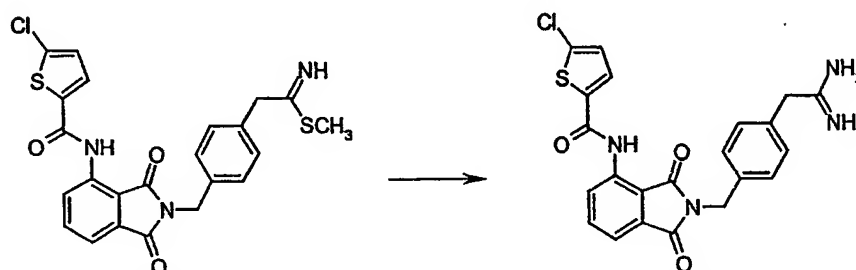


850 mg (1.81 mmol) *N*-{2-[4-(2-Amino-2-thioxoethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid werden in 150 ml Aceton  
 20 gelöst und mit 5.134 g (36.17 mmol) Methyljodid versetzt. Das Gemisch wird unter Rühren für 2 h auf 60°C erwärmt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

25  $R_f(\text{SiO}_2, \text{EtOAc}/\text{Cyclohexan} = 1/1) = 0.40$ .

**Beispiel 47**

***N*-{2-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



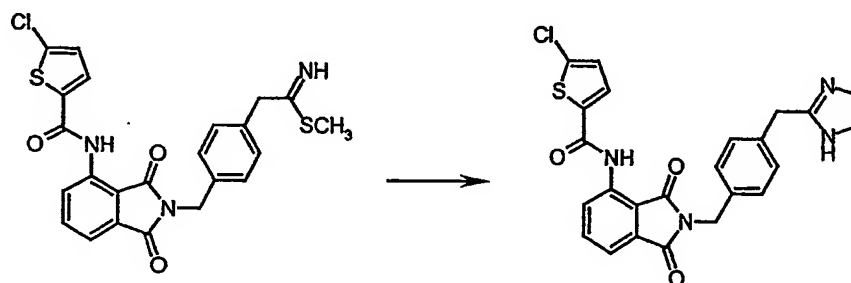
320 mg (0.661 mmol) Methyl-2-{4-[(4-[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino)-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}ethanimidothioat werden in 40 ml Methanol suspendiert und mit 153 mg (1.98 mmol) Ammoniumacetat und 106 mg (1.98 mmol) Ammoniumchlorid versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Methanol und Methylenchlorid verdünnt bis eine klare Lösung entsteht und auf Kieselgel aufgezogen. Chromatographie an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 10/1$  bis  $3/1$ ) ergibt die gewünschte Verbindung. Das Produkt wird in Methanol und Methylenchlorid gelöst und mit Trifluoressigsäure versetzt. Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum ergibt 298 mg (80% d. Th.) des gewünschten Produkts als Trifluoressigsäure-Salz.

Alternativ kann die Reinigung auch durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel Säule erfolgen (Wasser/Acetonitril =  $4/1 + 0.1\%$  Trifluoressigsäure bis  $1/1 + 0.1\%$  Trifluoressigsäure).

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 5/1$ ) = 0.12, MS = 453.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Beispiel 48****5-Chlor-N-(2-{4-[2-imino-2-(propylamino)ethyl]benzyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

5



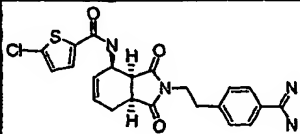
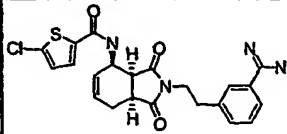
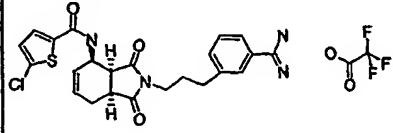
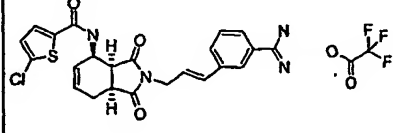
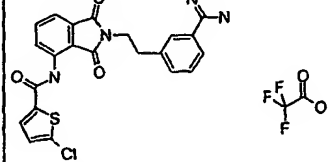
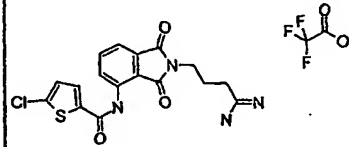
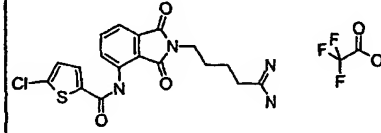
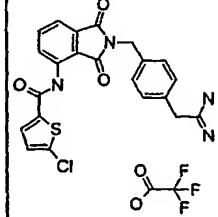
1.5 g (3.1 mmol) Methyl-2-{4-[(4-{[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}ethanimidothioat werden in 190 ml Methanol suspendiert und mit 280 mg (4.65 mmol) Ethylendiamin und 370 mg (6.2 mmol) Essigsäure versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Methanol und Methylenchlorid verdünnt bis eine klare Lösung entsteht und auf Kieselgel aufgezogen. Chromatographie an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 10/1$  bis 3/1) ergibt 570 mg (31% d. Th.) der gewünschten Verbindung. Das Produkt wird in Methanol und Methylenchlorid gelöst und mit Trifluoressigsäure versetzt. Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum ergibt das Produkt als Trifluoressigsäure-Salz. Alternativ kann die Reinigung auch durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel Säule erfolgen (Wasser/Acetonitril = 4/1 + 0.1% Trifluoressigsäure bis 1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

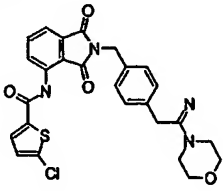
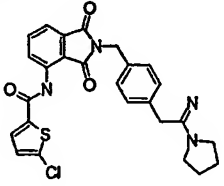
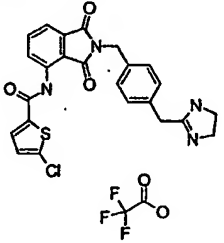
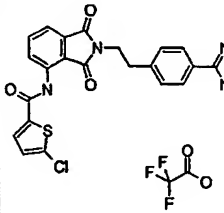
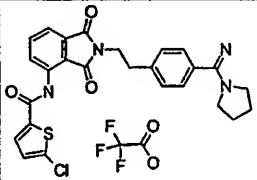
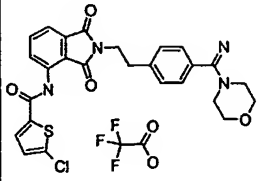
20

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 5/1$ ) = 0.18, MS = 479.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

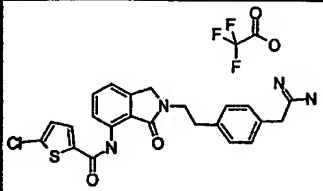
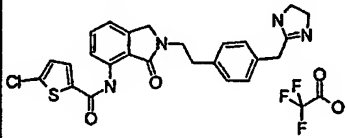
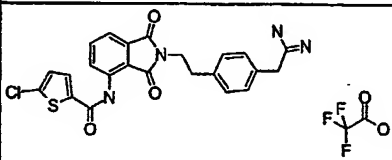
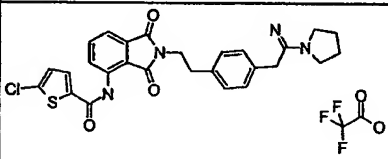
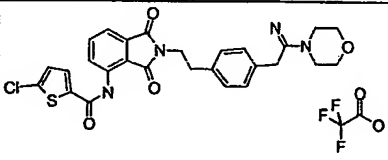
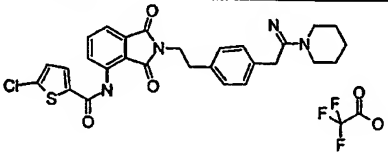
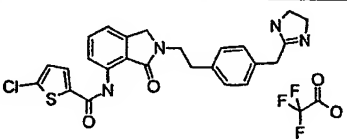
Auf analoge Weise erhält man aus den entsprechenden Nitrilen durch Umsetzung mit  $\text{H}_2\text{S}$ /Pyridin, Methyljodid und Ammoniumsalzen bzw. von entsprechenden Aminen oder Diaminen die Verbindungen der folgenden Tabelle:

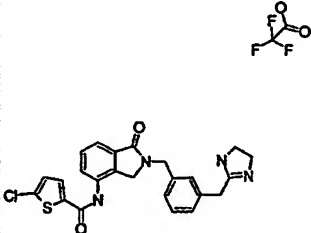
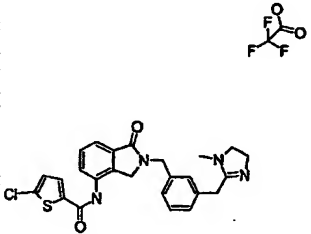
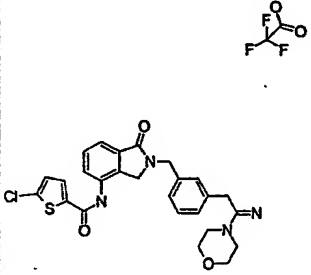
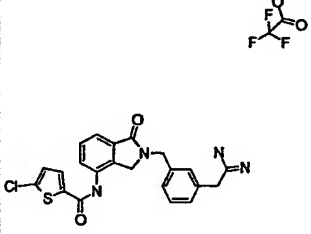
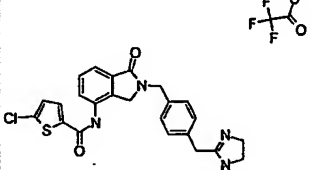
25

Beispiel	Struktur	MS (ESI) (M+H)	HPLC RT (min) (Methode)
49		457	2.604 (4)
50		457	2.627 (4)
51		471	2.751 (4)
52		469	2.726 (4)
53		453	3.111 (4)
54		391	2.814 (4)
55		405	2.916 (4)
56		453	3.155 (4)

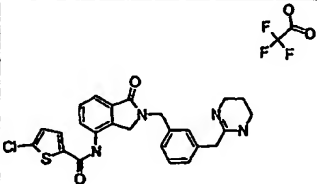
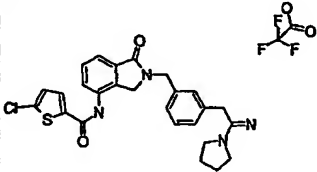
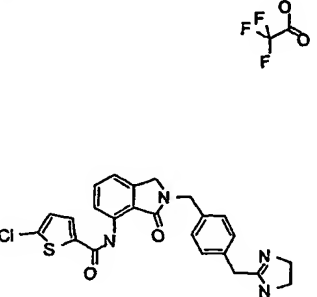
Beispiel	Struktur	MS (ESI) (M+H)	HPLC RT (min) (Methode)
57		523	3.240 (4)
58		507	3.368 (4)
59		479	3.202 (4)
60		453	3.153 (4)
61		507	3.379 (4)
62		523	3.251 (4)

Beispiel	Struktur	MS (ESI) (M+H)	HPLC RT (min) (Methode)
63		479	3.187 (4)
64		453	3.294 (4)
65		523	3.337 (4)
66		439	2.697 (4)
67		439	3.336 (4)
68		453	2.808 (4)
69		479	3.335 (4)

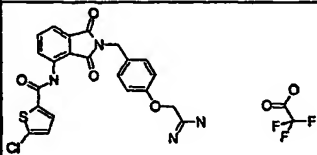
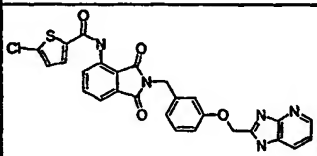
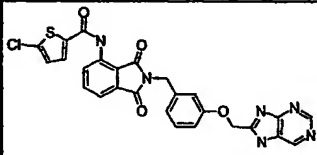
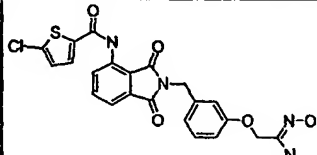
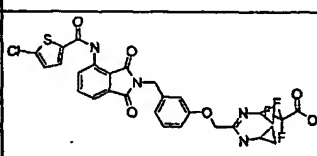
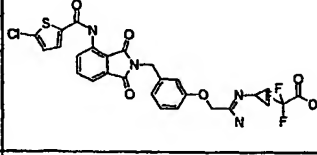
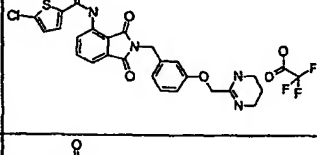
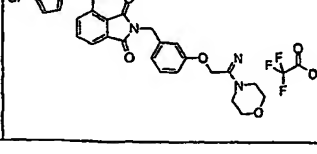
Beispiel	Struktur	MS (ESI) (M+H)	HPLC RT (min) (Methode)
70		453	3.242 (4)
71		479	2.840 (4)
72		467	3.30 (5)
73		521	3.567 (4)
74		537	3.33 (5)
75		535	3.49 (5)
76		507	5.67 (8)

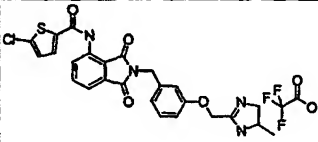
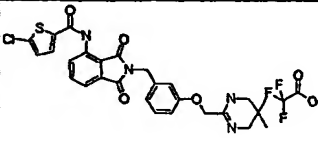
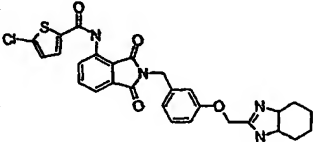
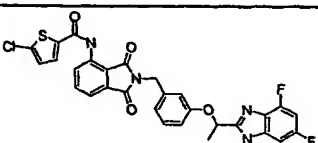
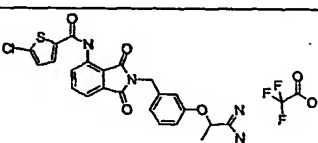
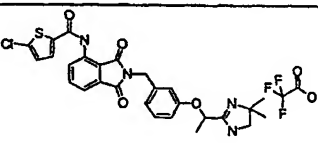
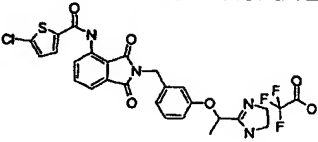
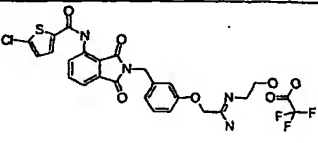
Beispiel	Struktur	MS (ESI) (M+H)	HPLC RT (min) (Methode)
77		465	2.69 (5)
78		479	2.72 (5)
79		509	2.73 (5)
80		439	2.67 (5)
81		465	2.66 (5)



Beispiel	Struktur	MS (ESI) (M+H)	HPLC RT (min) (Methode)
82		479	2.74 (5)
83		493	2.85 (5)
84		465	3.09 (5)

Beispiel	Struktur	Smp.[°C] oder Massenspektrum (MS)
85		MS (ESI):469,0 (M+H), Cl-Muster
86		MS (ESI): 545,2 (M+H), Cl-Muster
87		180
88		MS (ESI): 537,1 (M+H), Cl-Muster
89		MS (ESI): 595.0 (M+H), Cl-Muster
90		MS (ESI): 509.1 (M+H), Cl-Muster
91		MS (ESI): 523,0 (M+H), Cl-Muster

Beispiel	Struktur	Smp.[°C] oder Massenspektrum (MS)
92		238Z
93		247
94		256
95		154
96		MS (ESI): 549,0 (M+H), Cl-Muster
97		<sup>1</sup> H-NMR (1)
98		MS (ESI): 509,1 (M+H), Cl-Muster
99		MS (ESI): 539,2 (M+H), Cl-Muster

Beispiel	Struktur	Smp.[°C] oder Massenspektrum (MS)
100		MS (ESI): 509.1 (M+H), Cl-Muster
101		MS (ESI): 537.3 (M+H), Cl-Muster
102		MS (ESI): 549.2 (M+H), Cl-Muster
103		219 MS (ESI): 512.3 (M+H), Cl-Muster
104		MS (ESI): 483.2 (M+H), Cl-Muster
105		MS (ESI): 537.3 (M+H), Cl-Muster
106		MS (ESI): 509.2 (M+H), Cl-Muster
107		MS (DCI): 496.4 (M+H), Cl-Muster

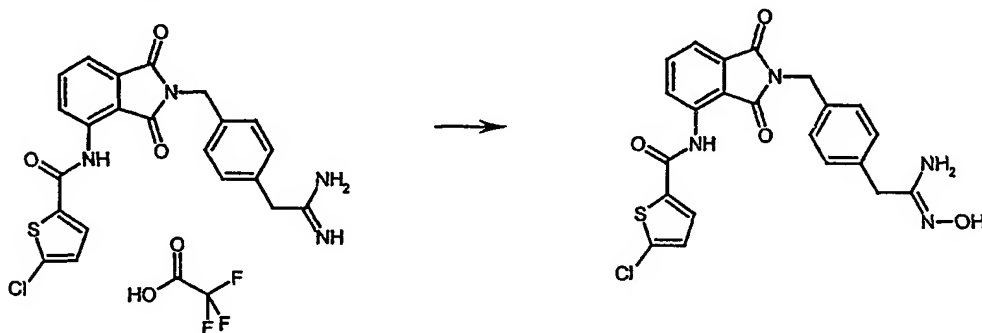
(1)  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO) 0.6-0.7 (m, 2H), 0.8-0.9 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.85-7.0 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.25-7.4 (m, 2H), 7.7 (d, 1H),

7.8 (d, 1H), 7.9 (t, 1H), 8.3 (d, 2H), 9.2 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 10.45 (s, 1H).

### Beispiel 108

5

*N*-(2-{4-[2-Amino-2-(hydroxyimino)ethyl]benzyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid



- 10 37 mg (0.07 mmol) *N*-{2-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid Trifluoroacetat werden in 3 ml Ethanol suspendiert, und es werden 0.09 ml (0.65 mmol) Triethylamin und 22.7 mg (0.33 mmol) Hydroxylammoniumchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird mit
- 15 Wasser verrührt und filtriert. Es werden 21 mg (69% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff erhalten.

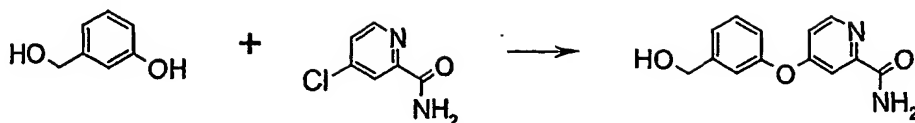
MS = 469 (M+H), rt (Methode 4) = 3.29 min.

20

### Beispiel 109

4-[3-(Hydroxymethyl)phenoxy]-2-pyridincarboxamid

- 73 -



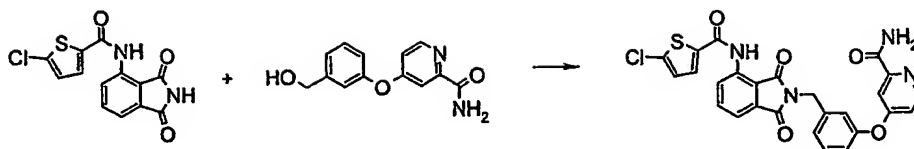
Man löst 3-Hydroxybenzylalkohol (7.93 g, 63.8 mmol) in 500 ml DMF, gibt Natriumethanolat (5.22 g, 76.6 mmol) hinzu, rührt 15 min unter Feuchtigkeitsauschluss und gibt anschließend 4-Chlorpyridin-2-carbonsäureamid (D. Varlet et al. *Heterocycles* 2000, 53, 797-804) hinzu. Man rührt 70 Stunden bei 138°C und gibt nochmals eine Lösung von 4 g 3-Hydroxybenzaldehyd und 2.6 g Natriumethanolat in 100 ml DMF, die 15 min gerührt wird, hinzu. Man rührt 12 h bei 138°C und dampft anschließend im Vakuum ein. Der Rückstand wird in gesättigte  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ -Lösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden nochmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten getrockneten organischen Phasen werden im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol/Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 5.04 g (32.3% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Smp. von 113°C und einem  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , Essigester) von 0.49.

#### Beispiel 110

Analog wurde 4-[3-(Hydroxymethyl)phenoxy]-N-methyl-2-pyridinecarboxamid dargestellt.

#### Beispiel 111

4-{3-[(4-{[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)methyl]phenoxy}-2-pyridinecarboxamid



Man legt in THF unter Argon Triphenylphosphin (0.34 g, 1.3 mmol), 5-Chlor-*N*-  
 (1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid (0.2g, 0.65 mmol)  
 5 und 4-[3-(Hydroxymethyl)phenoxy]-2-pyridinecarboxamid (0.17 g, 0.71 mmol) vor  
 und gibt Diethylazodicarboxylat (DEAD) (0.2 ml, 1.3 mmol) hinzu. Man rührt 1 h  
 bei Raumtemperatur, gibt 1 g Kieselgel hinzu, dampft im Vakuum ein und chromato-  
 graphiert auf Kieselgel mit einem Toluol/Essigester-Gradienten. Die gewünschte  
 Fraktion wird aus Toluol umkristallisiert und mit Ether gewaschen. Die Kristalle  
 10 enthalten 2 Moläquivalente Diethyl-1,2-hydrazinedicarboxylat.

Smp. 202°C,  $R_f$  (Toluol/Essigester = 1:1) = 0.46.

### Beispiel 112

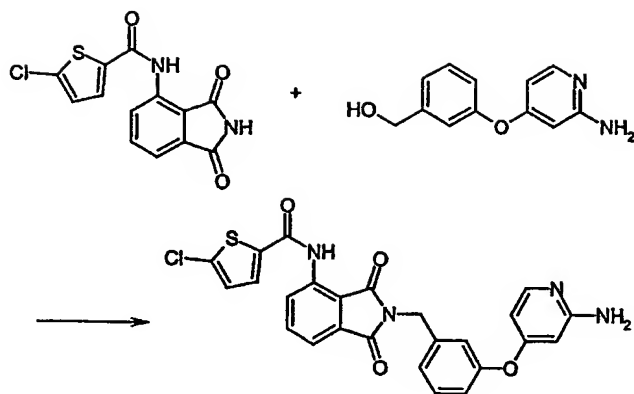
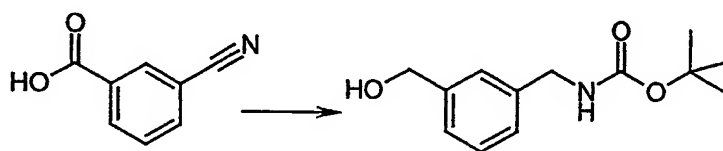
15

Analog erhält man 4-{3-[(4-{[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-  
 dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenoxy}-*N*-methyl-2-pyridinecarboxamid  
 Trifluoracetat nach Chromatographie auf Kromasil 100C18 und Elution mit  
 Wasser/Acetonitril/1-proz. TFA = 24/70/6) in 27% Ausbeute:

20

### Beispiel 113

Analog erhält man aus 2-Amino-4-[3-(hydroxymethyl)phenoxy]pyridin (dargestellt  
 durch Hoffmann-Abbau von 4-[3-(Hydroxymethyl)phenoxy]-2-pyridinecarboxamid  
 25 mittels HOBr) nach 48-stündiger Reaktionszeit *N*-(2-{3-[(2-Amino-4-pyridinyl)-  
 oxy]benzyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlor-2-thiophencarbox-  
 amid

**Beispiel 114****5 3-(Hydroxymethyl)benzyl-*tert*-butylcarbamate**

Zu einer eisgekühlten Lösung von 7.36 g (500 mmol) 3-Cyanobenzoesäure in 100 ml  
 10 THF werden langsam 100 ml 1N BH<sub>3</sub>-Lösung (100 mmol) in THF getropft. Nach 2 h  
 wird die Kühlung entfernt und die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die  
 Suspension wird über Nacht gerührt, bevor tropfenweise mit Methanol versetzt und  
 eingengt wird (der Vorgang wird zweimal wiederholt). Das Rohprodukt wird an  
 Silicagel säulenfiltriert (Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 85:10:5). Das  
 15 erhaltene 3-Hydroxymethylbenzylamin wird in 150 ml 1,4-Dioxan gelöst, auf 0°C  
 abgekühlt und mit 1.0 eq. Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc-Anhydrid) und 1.1 eq.  
 Natriumhydroxid in Form einer 1 molaren Lösung versetzt. Die Kühlung wird  
 entfernt, und es wird 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt, bevor eingengt wird. Der  
 Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit 1N Salzsäure und ges.  
 20 Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, konzentriert  
 und am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 6.27 g (52.8% der Theorie);



MS (ESI): m/z (%) = 260 (M+Na, 17), 164 (100); HPLC (Methode 1): rt (%) = 6.73 (95).

5 Analog kann 4-(Hydroxymethyl)benzyl-*tert*-butyl-carbamat (vgl. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1999, 1233) erhalten werden durch BH<sub>3</sub>-Reduktion von 4-Cyanbenzoesäure in THF zu 4-Hydroxymethylbenzylamin und anschließende Umsetzung mit Di-*tert*-butyldicarbonat unter basischen Bedingungen.

#### Beispiel 115

10

[4-(2-Bromomethyl)phenyl]methanol (vgl. WO 98/43956) erhalten durch BH<sub>3</sub>-Reduktion in THF von 4-(Bromomethyl)-phenylelessigsäure.

#### Beispiel 116

15

4-(Hydroxymethyl)phenethyl-*tert*-butyl-carbamat ausgehend von 4-(Hydroxymethyl)phenethyl-benzylcarbamat (I. Fujii, R. A. Lerner, K. D. Janda, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1991, 113, 8528) durch katalytische Hydrierung über 10% Palladium auf Kohle und nachfolgender Umsetzung mit Di-*tert*-butyldicarbonat unter basischen Bedingungen.

20

#### Beispiel 117

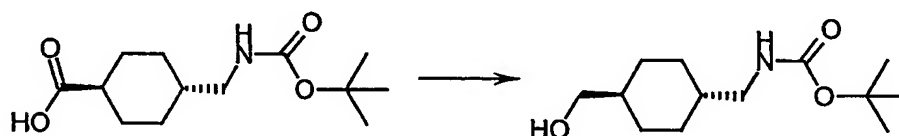
25 5-Brom-2-fluorbenzyl-*tert*-butylcarbamat erhalten durch Umsetzung von 5-Brom-2-fluorbenzylamin (kann erhalten werden gemäß WO 97/16428) mit Di-*tert*-butyldicarbonat unter basischen Bedingungen.

**Beispiel 118**

*Trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl}cyclohexan-carbonsäure wird ausgehend von *trans*-4-(Aminomethyl)-cyclohexancarbonsäure wie literaturbeschrieben erhalten (*J. Med. Chem.*, 1986, 29 4, 448-453).

**Beispiel 119**

*tert*-Butyl [4-*trans*-(hydroxymethyl)cyclohexyl]methylcarbamate



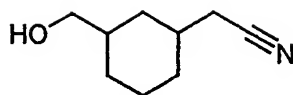
Zu einer eisgekühlten Lösung von 8.1 g (33.4 mmol) *trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl}cyclohexan-carbonsäure in 80 ml absolutem THF werden 33.5 ml (33.5 mmol) Boran-THF-Komplex als 1molare Lösung in THF getropft. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 3 h gerührt, bevor vorsichtig tropfenweise Methanol hinzugefügt wird. Die Mischung wird eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Ausbeute 7.21 g (88.6% der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 261 (M+NH<sub>4</sub>, 100).

**Beispiel 120**

*cis*-[3-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]-acetonitril

- 78 -



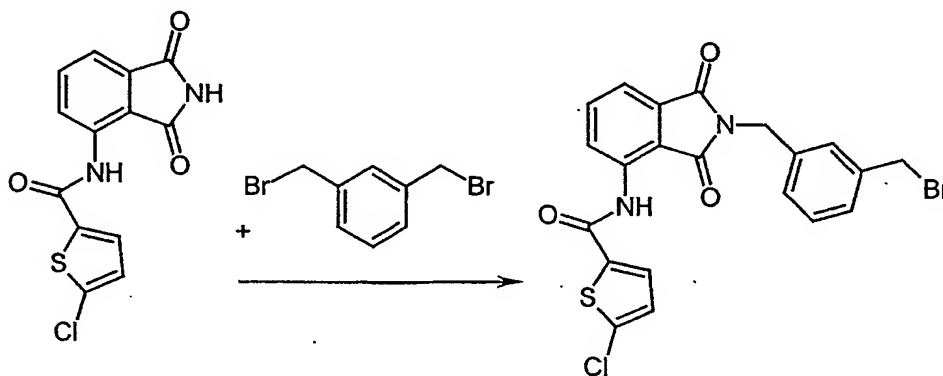
5 Zu einer Lösung von 600 mg (3.81 mmol) *cis*-1,3-Bishydroxymethylcyclohexan [Bioorg. Med. Chem. Lett, 1996, 1589-1594] und 0.8 ml Triethylamin in 25 ml absolutem Dichlormethan werden bei 0°C 0.325 ml Methansulfonsäure (4.2 mmol) getropft. Nach 15 min bei 0°C wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wird.

10 Vom öligen Rückstand werden 330 mg in 3 ml DMSO gelöst und mit 106 mg (1.63 mmol) Kaliumcyanid versetzt. Die Mischung wird 24 h bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 207 mg;

15 GC-MS 10.03 (100) mit  $m/z$  (%) = 171 ( $M+NH_4$ , 100).

### Beispiel 121

20 *N*-{2-[3-(Brommethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid



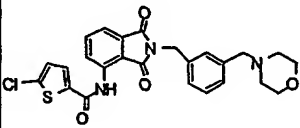
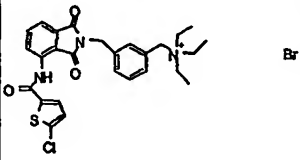
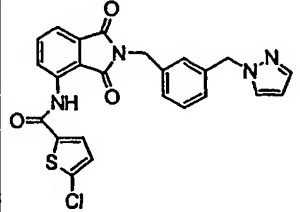
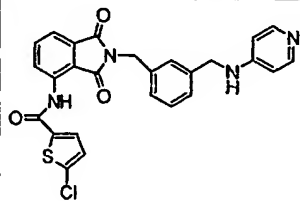
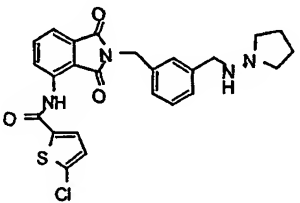
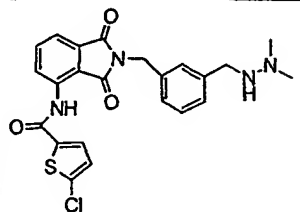
Zu einer Suspension von 2.91 g (9.5 mmol) 5-Chlor-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid in 30 ml DMF werden 1.31 g (9.5 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Die Suspension wird 30 min kräftig gerührt, bevor 8.78 g (33.3 mmol)  $\alpha,\alpha$ -Dibrom-*m*-Xylol, gelöst in 20 ml DMF auf einmal zugegeben werden. Die Suspension wird 5 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt, bevor am Hochvakuum eingeengt wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird mit Ether verrieben und filtriert. Der Feststoff wird weiter durch Säulenfiltration an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt. Ausbeute: 2.94 g (63.2% der Theorie);

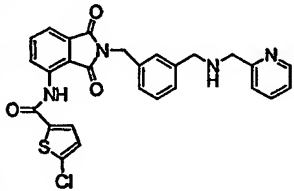
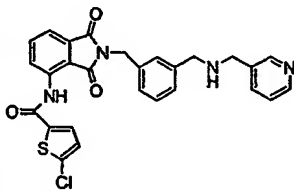
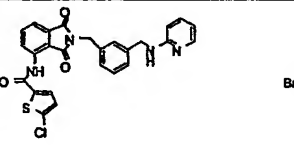
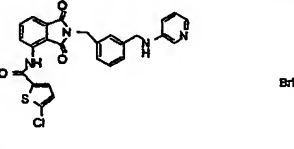
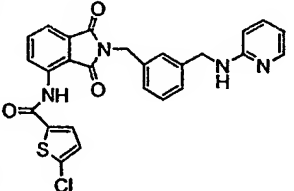
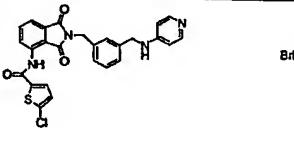
MS (EI, pos):  $m/z$  (%) = 488/490 ( $M^+$ , 30); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.62 (100).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift (I) zur Darstellung von Aminderivaten über Alkylierungen ausgehend von *N*-{2-[3-(Brommethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

Zu einer Lösung oder Suspension von *N*-{2-[3-(Brommethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid in 1,2-Dichlorethan oder 1,4-Dioxan werden 3 bis 5 eq. Amin-Derivat gegeben. Die Mischung wird 2 bis 10 h bei Raumtemperatur oder 2 bis 5h bei 80°C gerührt, bevor nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Dichlormethan verdünnt und filtriert wird. Der Feststoff wird am Hochvakuum getrocknet. Aus dem so erhaltenen Hydrobromid des Produkts kann das freie Aminderivat gewonnen werden: Nach Zugabe von größeren Mengen von Dichlormethan/Methanol-Gemischen wird die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Dichlormethan-Ether Gemischen kristallisiert.

Nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I können folgende Amin-/Hydrazinderivate ausgehend von *N*-{2-[3-(Brommethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid erhalten werden:

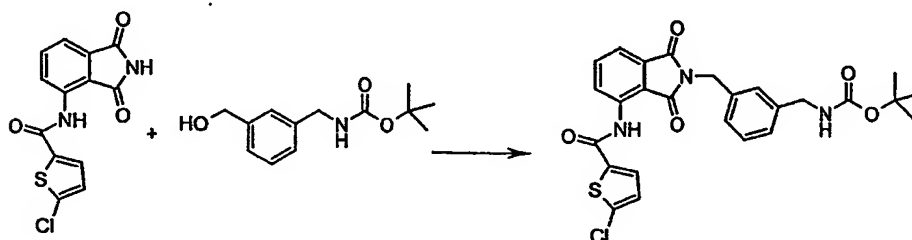
Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC/HPLC Methode
122		496 (100,M+H) ESI	7,19 (98) Methode 2
123		510 (100,M-Br) ESI	8,19 (84) Methode 1
124		477 (100,M+H) ESI	10,31 (94) Methode 2
125		503 (100,M+H) ESI	4,73 (94) Methode 1
126	ClH 	495 LC/MS	3,24 (95) LC/MS Methode 7
127		469 LC/MS	3,18 (97) LC/MS Methode 7

Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC/HPLC Methode
128		517 LC/MS	3,35 (81) LC/MS Methode 7
129		517 LC/MS	3,15 (91) LC/MS Methode 7
130	 BrH	503 (100,M+H) ESI	3,30 (100) LC/MS Methode 7
131	 BrH	503 (100,M+H) ESI	7,79 (95) LC/MS Methode 7
132		503 (M+H) LC-MS	3.35 (90) LC-MS Methode 4
133	 BrH	503 (100,M+H) ESI	7,84 (98) Methode 2

**Beispiel 134**

*tert*-Butyl-3-[(4-[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino)-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]benzylcarbamate

5



Zu einer wassergekühlten Mischung aus 3.37 g (11 mmol) 5-Chlor-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid, 3.26 g (13.8 mmol) *tert*-Butyl-3-(hydroxymethyl)benzylcarbamate und 4.04 g (15.4 mmol) Triphenylphosphin in 60 ml absolutem THF werden 2.41 ml (15.4 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) getropft. Die Reaktionsmischung wird 90 min kräftig bei Raumtemperatur gerührt, bevor auf ca. 30 ml Volumen eingengt wird. Der Feststoff wird mit 300 ml Ether versetzt und filtriert. Aus der Mutterlauge wird eine 2. Charge durch erneute Kristallisation erhalten. Das Produkt wird am Hochvakuum getrocknet. Alternativ kann das Produkt durch Säulenchromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol-Gemisch oder Cyclohexan/Essigester-Gemisch) gereinigt werden. Ausbeute: 4.79 g (82.8% der Theorie);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 526 (M+H, 20); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 9.69 (98.6).

Auf analoge Weise können ausgehend von 5-Chlor-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid und entsprechenden Alkoholen folgende Verbindungen erhalten werden:

25

**Beispiel 135**

***N*-[2-(3-Aminobenzyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

5

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 429 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 412 (M+H, 20); HPLC (Methode 1):  
rt (%) = 7.88 (97.3).

**Beispiel 136**

10

***N*-{2-[4-(Brommethyl)phenethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

15

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 519/522 (M+NH<sub>4</sub>, 40), 442 (40), ); HPLC (Methode 1):  
rt (%) = 8.85 (42), 10.19 (42).

**Beispiel 137**

20

***tert*-Butyl-{4-*trans*-[(4-[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino)-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]cyclohexyl)methyl-carbamat**

MS (ESI neg):  $m/z$  (%) = 530 ([M-H]<sup>-</sup>, 100); HPLC (Methode 1): rt (%) = 5.85 (98).

**Beispiel 138**

25

**5-Chlor-*N*-(2-[(*cis*-3-(cyanomethyl)cyclohexyl)methyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

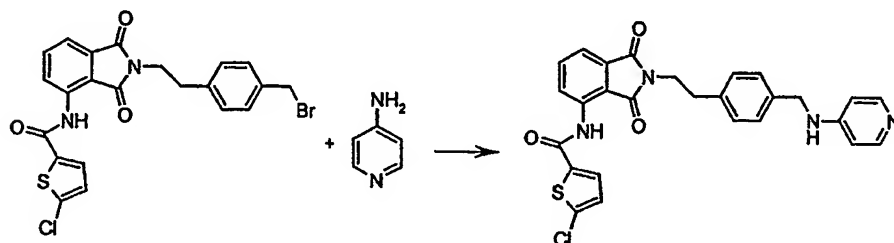
30

MS (DCI, NH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%) = 464 (M+Na, 42), 442 (M+H, 40); HPLC (Methode 2): rt  
(%) = 5.49 (100).

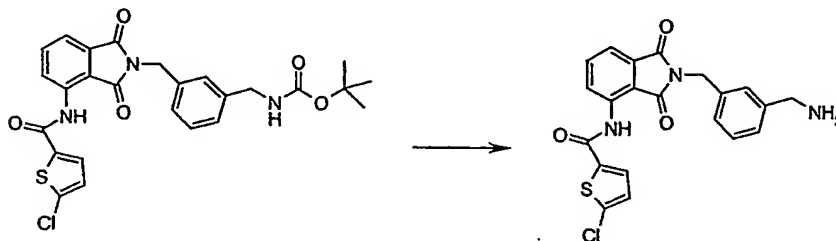


**Beispiel 139****5-Chlor-N-(1,3-dioxo-2-{4-[(4-pyridinylamino)methyl]phenethyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

5



Zu einer Lösung von 37.4 mg (0.4 mmol) 4-Aminopyridin in 4 ml 1,2-Dichlorethan werden portionsweise 50 mg (0.1 mmol) *N*-{2-[4-(Bromomethyl)phenethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid eingetragen. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Dichlormethan/Methanol (98:2) verdünnt, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt wird. Der Rückstand wird mit Dichlormethan/Ether kristallisiert, der Feststoff abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 25.1 mg (37.2% der Theorie); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 517 (M+H, 100); ); LC-MS (Methode 7):  $rt$  (%) = 3.42 (77).

**Beispiel 140*****N*-{2-[3-(Aminomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

5 Zu einer eisgekühlten Mischung von 3.95 g (7.5 mmol) *tert*-Butyl-3-[(4-[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino)-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]benzylcarbamat in 40 ml Chloroform werden 40 ml einer Mischung aus TFA und Wasser (9:1) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor eingeeengt wird. Die Rückstand wird in Dichlormethan/Methanol (98:2) aufgenommen und die Mischung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 3.22 g (97.8% der Theorie);

10

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 426 (M+H, 95), 409 (100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 7.98 (98.1).

15 Auf analoge Weise können ausgehend von entsprechenden Boc-geschützten Vorläufern folgende Verbindungen erhalten werden:

#### Beispiel 141

20 *N*-{2-[4-(Aminomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophenecarboxamid

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 426 (M+H, 100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 8.05 (98.3).

25

#### Beispiel 142

*N*-{2-[4-(2-Aminoethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophenecarboxamid

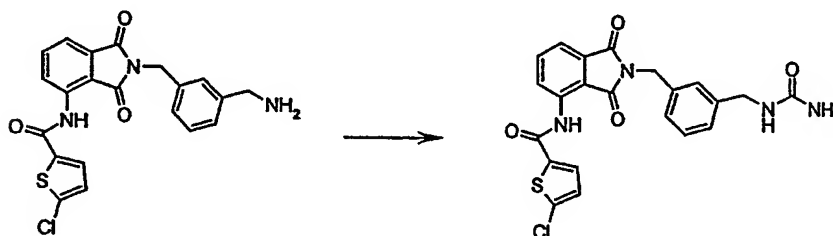
30

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 440 (M+H, 100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.60 (94.2).

**Beispiel 143**

***N*-[2-(3-[[[(Aminocarbonyl)amino]methyl]benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

5



Zu einer Mischung von 50 mg (0.12 mmol) *N*-{2-[3-(Aminomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid in 2 ml trockenem Dichlormethan werden 0.16 ml (1.2 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor eingengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird mit Ether versetzt und das Produkt als Feststoff durch Filtration erhalten. Ausbeute: 50 mg (90.8% der Theorie);

15 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): *m/z* (%) = 469 (M+H, 33); 426 (100); HPLC (Methode 1): *rt* (%) = 8.50 (95.8).

Auf analoge Weise können ausgehend von entsprechenden Amin-Derivaten mit Trimethylisocyanat folgende Verbindungen erhalten werden:

20

**Beispiel 144**

***N*-[2-(4-[[[(Aminocarbonyl)amino]methyl]benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

25

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): *m/z* (%) = 486 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 426 (95); HPLC (Methode 1): *rt* (%) = 8.51 (98.5).

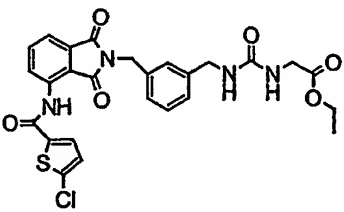
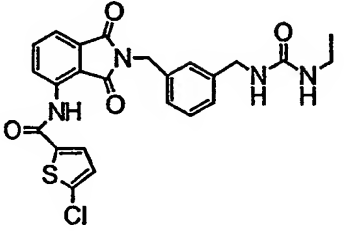
**Beispiel 147**

5     ***N*-[2-(4-{2-[(Aminocarbonyl)amino]ethyl}benzyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 483 (M+H, 83), 440 (100); HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.76 (98.8).

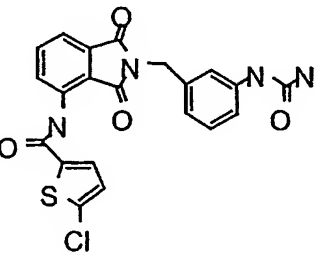
10     **Allgemeine Arbeitsvorschrift (II-a) zur Darstellung von Harnstoffderivaten ausgehend von *N*-[2-[3-(Aminomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid und Isocyanaten**

15     Zu einer Lösung von 2 bis 3 eq. Isocyanat in absolutem Dichlormethan (ca. 0.4 mol/l) wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 1 eq. Aminderivat in absolutem Dichlormethan (ca. 0.05 mol/l) getropft. Die Mischung wird 30 min bis 14 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Dichlormethan/Ether-Gemischen verdünnt wird. Der Kristallbrei wird abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Gegebenenfalls erfolgt eine Nachreinigung des Produkts durch Kristallisation aus Dichlor-  
20     methan/Ether oder Säulenfiltration an Silicagel (Dichlormethan/Methanol-Gemische).

Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC Methode
146		554 LC/MS	4,62 (94) LC/MS Methode 5
147		496 LC/MS	4,54 (95) LC/MS Methode 5

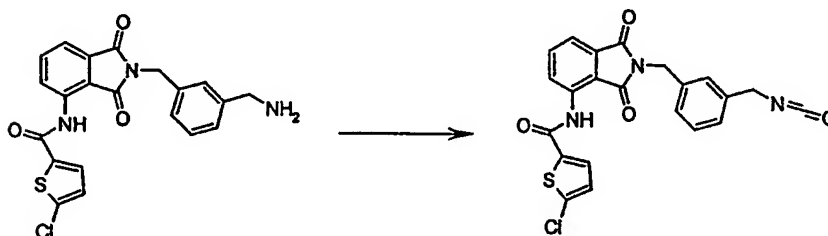
**Allgemeine Arbeitsvorschrift (II-b) zur Darstellung von Harnstoffderivaten**  
 ausgehend von *N*-[2-(3-Aminobenzyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-  
 chlor-2-thiophen-carboxamid und Isocyanaten

5 Zu einer Suspension des Anilins in absolutem Dichlormethan werden 3 bis 15 eq.  
 Isocyanat gegeben. Die Mischung wird 14 bis 48 h bei Raumtemperatur gerührt,  
 bevor nach Zugabe von Ether filtriert wird. Das Rohprodukt wird durch  
 10 Kristallisation mit Dichlormethan/Ether-Gemischen oder durch präparative Dünnschicht-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.

Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC (Methode)
148		453 (100, M-H) ESI neg.	8,89 (97) Methode 2

**Beispiel 149****5-Chlor-*N*-{2-[3-(isocyanatomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

5



10 Zu einer eisgekühlten Lösung von 0.12 ml (0.96 mmol) Diphosgen in 7.5 ml  
 Dichlormethan tropft man eine Lösung aus 430 mg (1.0 mmol) *N*-{2-[3-  
 (Aminomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophen-  
 carboxamid und 433 mg (2.0 mmol) 1,8-Bis-(dimethylamino)-naphthalin in 222 ml  
 Dichlormethan. Nach 5 min bei 0°C wird die Mischung auf Raumtemperatur  
 erwärmt und 35 min gerührt, bevor 40 ml Ether zugesetzt werden. Es wird vom  
 Unlöslichen abfiltriert und das Filtrat eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet.  
 15 Der erhaltene Feststoff wird ohne weitere Aufreinigung unverzüglich weiter  
 umgesetzt. Ausbeute: 454 mg (99.5% der Theorie).

**Beispiel 150**

20 Auf analoge Weise kann ausgehend von *N*-{2-[4-(Aminomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-  
 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid erhalten werden:

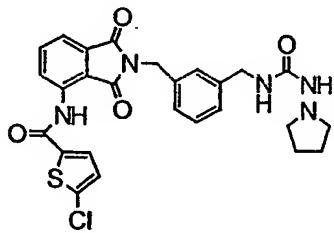
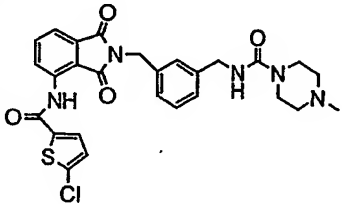
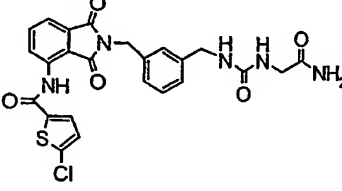
**5-Chlor-*N*-{2-[4-(isocyanatomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

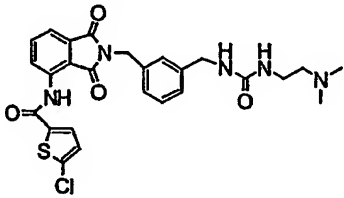
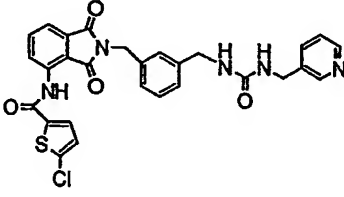
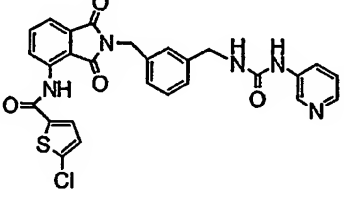
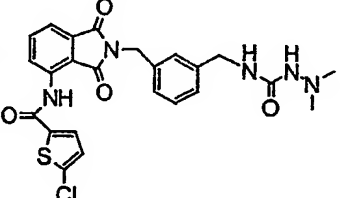
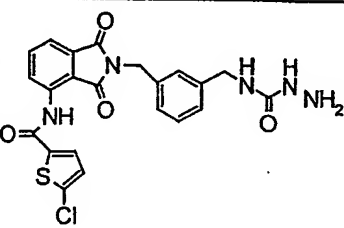
25

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 469 (M+NH<sub>4</sub>, 30).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift (III-a) zur Darstellung von Harnstoffderivaten**  
**ausgehend von 5-Chlor-N-{2-[3-(isocyanatomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

- 5 Eine Lösung des Isocyanats (1 eq.) in einem Gemisch von absolutem Dichlormethan und DMF wird zu einer Lösung von 2 bis 5 eq. des entsprechenden Amin- bzw. Hydrazin-Derivates in absolutem Dichlormethan getropft. Liegen Amin- bzw. Hydrazinderivat als Hydrochloride vor, werden zusätzlich ca. 5 eq. Triethylamin hinzugefügt. Die Mischung wird ca. 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe  
 10 von Dichlormethan/Ether-Gemischen wird das Rohprodukt als Feststoff durch Filtration gewonnen. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation mit Dichlormethan/Ether-Gemischen oder durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.

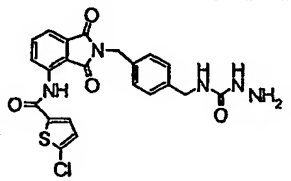
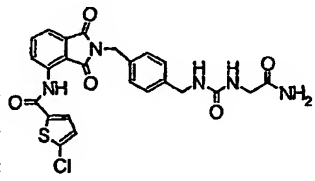
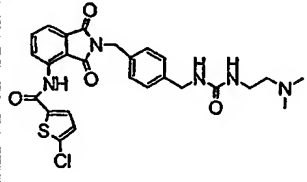
Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC/HPLC Methode
151		538 (65,M+H) DCI	9,15 (96) Methode 2
152		552 (100,M+H) ESI	7,45 (100) Methode 2
153		525 LC/MS	4,06 (100) LC/MS Methode 5

Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC/HPLC Methode
154		539 LC/MS	3,27 (100) LC/MS Methode 5
155		559 LC/MS	3,45 (100) LC/MS Methode 5
156		545 LC/MS	3,54 (100) LC/MS Methode 5
157		512 LC/MS	4,59 (100) LC/MS Methode 7
158		483 LC/MS	3,88 (87) LC/MS Methode 7

Allgemeine Arbeitsvorschrift (III-b) zur Darstellung von Harnstoffderivaten  
 ausgehend von 5-Chlor-N-{2-[4-(isocyanatomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-di-  
 5 hydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid

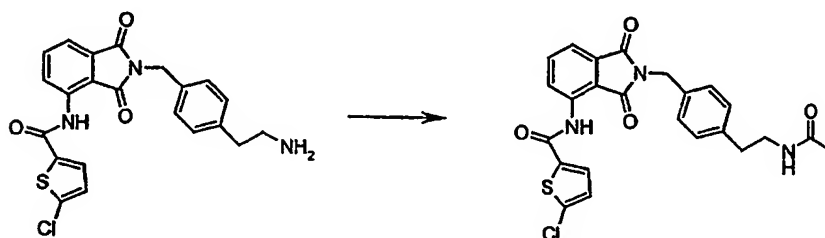


Eine Lösung des Isocyanats (1 eq.) in einem Gemisch von absolutem Dichlormethan  
 und DMF wird zu einer Lösung von 2 bis 5 eq. des entsprechenden Amin- bzw.  
 Hydrazin-Derivates in absolutem Dichlormethan getropft. Liegen Amin- bzw.  
 5 Hydrazinderivat als Hydrochloride vor, werden zusätzlich ca. 5 eq. Triethylamin  
 hinzugefügt. Die Mischung wird ca. 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe  
 von Dichlormethan/Ether-Gemischen wird das Produkt als Feststoff durch Filtration  
 gewonnen und am Hochvakuum getrocknet. Gegebenenfalls wird Produkt durch  
 10 Kristallisation mit Dichlormethan/Ether-Gemischen oder durch Chromatographie an  
 Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische) weiter aufgereinigt.

Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC Methode
159		484 LC/MS	
160		525 LC/MS	4,09 (100) LC/MS Methode 6
161		540 LC/MS	5,60 (98) LC/MS Methode 6

**Beispiel 162*****N*-(2-{4-[2-(Acetylamino)ethyl]benzyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

5



10

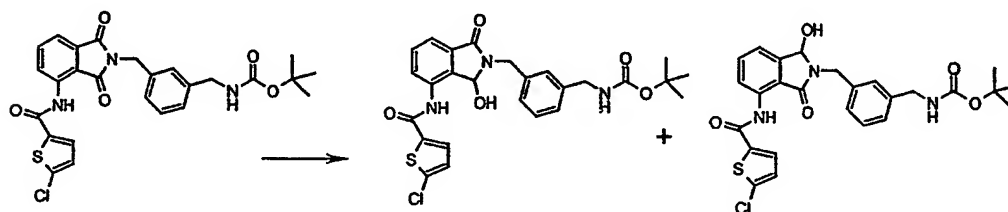
Zu einer Lösung von 40 mg (0.09 mmol) *N*-{2-[4-(2-Aminoethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid in 2 ml absolutem THF werden 0.04 ml (0.46 mmol) Pyridin und 0.02 ml (0.18 mmol) Essigsäureanhydrid getropft. Die Lösung wird nach 2 h bei Raumtemperatur konzentriert und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Man wäscht zweimal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat, engt ein und trocknet am Hochvakuum. Ausbeute: 35.2 mg (80.3% der Theorie);

15

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): *m/z* (%) = 499 (M+NH<sub>4</sub>, 100); HPLC (Methode 1): *rt* (%) = 490 (100).

**Beispiel 163**

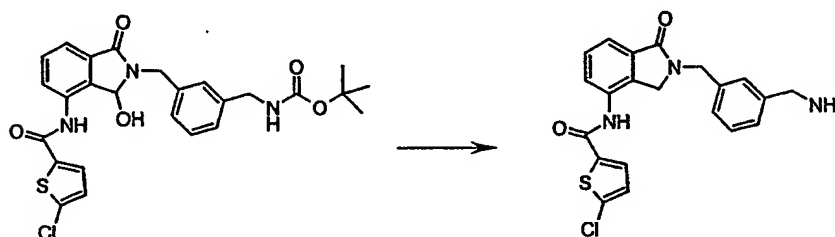
***tert*-Butyl-3-[(4-[[[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino]-3-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]benzylcarbammat und *tert*-Butyl-3-[(4-[[[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino]-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]benzylcarbammat**



Zu einer Lösung von 620 mg (1.18 mmol) *tert*-Butyl-3-[(4-[[[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino]-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]benzylcarbammat in 25 ml Methanol und 25 ml Dichlormethan werden portionsweise 55 mg (1.41 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Die Lösung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor vorsichtig mit 1N Salzsäure-Lösung leicht angesäuert wird. Es wird Wasser zugesetzt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produktgemisch wird durch Säulenchromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) aufgetrennt. Die Zuordnung der isomeren Produkte erfolgt durch hochaufgelöste NMR-Spektroskopie. Erhalten werden:

220 mg *tert*-Butyl-3-[(4-[[[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino]-3-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]benzylcarbammat (66% Reinheit, 23.2% der Theorie). MS (LC-MS):  $m/z$  (%) = 510 (M-H<sub>2</sub>O, 100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 8.45 (66%).

300 mg *tert*-Butyl-3-[(4-[[[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino]-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]benzylcarbammat (45.9% der Theorie). MS (LC-MS  $m/z$  (%) = 510 (M-H<sub>2</sub>O, 100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 9.09 (95).

**Beispiel 164*****N*-{2-[3-(Aminomethyl)benzyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

Zu einer Lösung von 181 mg (66% Reinheit, 0.22 mmol) *tert*-Butyl-3-[(4-[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino)-3-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]-benzylcarbamate in 4.5 ml Dichlormethan werden 0.21 ml (2.7 mmol) TFA und 0.07 ml (0.45 mmol) Triethylsilan getropft. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor eingengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan/Methanol aufgenommen, mit 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Ether versetzt und abgesaugt, man trocknet das Produkt am Hochvakuum. Ausbeute: 84 mg (90.7% der Theorie);  
MS (DCI, NH<sub>3</sub>): *m/z* (%) = 412 (M+H, 100); HPLC (Methode 2): *rt* (%) = 6.25 (80).

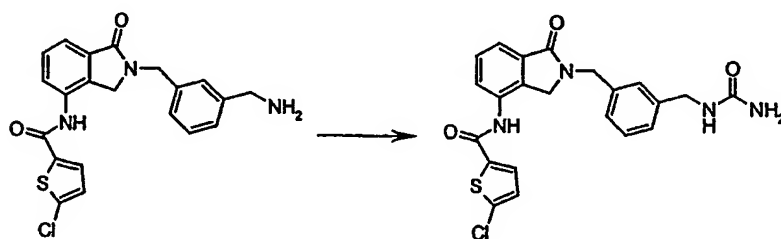
**Beispiel 165**

Auf analoge Art lässt sich *N*-{2-[3-(Aminomethyl)benzyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid ausgehend von *tert*-Butyl-3-[(4-[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino)-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]benzylcarbamate darstellen.

MS (ESI): *m/z* (%) = 412 (M+H, 100); HPLC (Methode 2): *rt* (%) = 7.17 (87).

**Beispiel 166**

*N*-[2-(3-[(Aminocarbonyl)amino]methyl)benzyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid



Zu einer Lösung von 50 mg (0.12 mmol) *N*-[2-[3-(Aminomethyl)benzyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid in 2 ml absolutem Dichlormethan werden 0.08 ml (0.61 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor Ether zugegeben wird. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 44.6 mg (64.6% der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): *m/z* (%) = 427 (M+NH<sub>4</sub>, 53), 412 (100); HPLC (Methode 2): *rt* (%) = 7.13 (80).

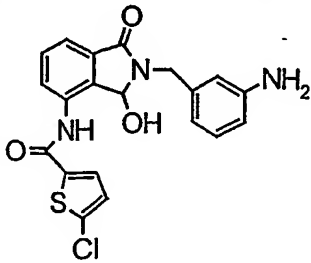
**Beispiel 167**

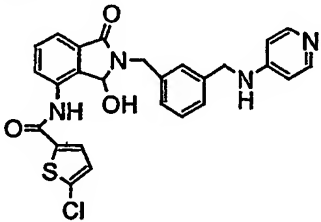
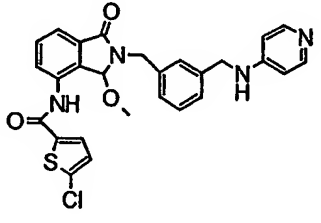
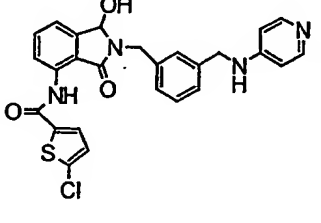
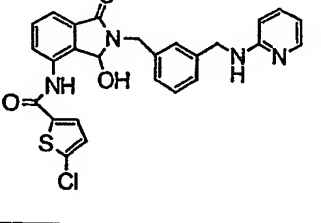
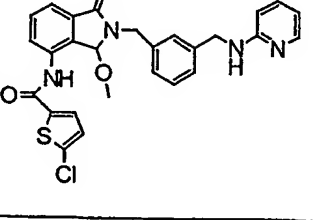
Auf analoge Art lässt sich *N*-[2-(3-[(Aminocarbonyl)amino]methyl)benzyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid ausgehend von *N*-[2-[3-(Aminomethyl)benzyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid darstellen.

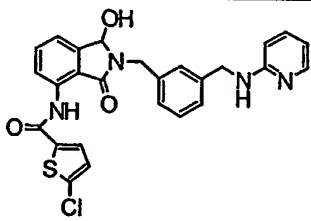
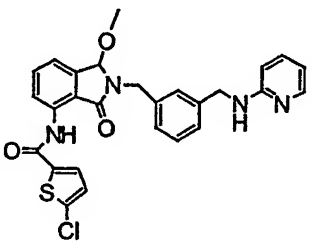
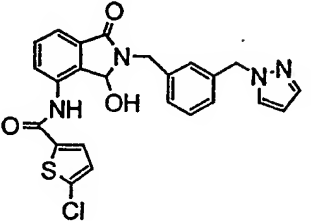
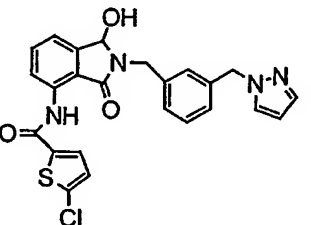
MS (DCI, NH<sub>3</sub>): *m/z* (%) = 472 (M+NH<sub>4</sub>, 100) 455 (M+H, 80); HPLC (Methode 2): *rt* (%) = 8.52 (85).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift (IV-a) zur Reduktion von Phthalimiden zu substituierten 5-Chlor-N-(3-hydroxy-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid Derivaten und den regioisomeren 5-Chlor-N-(1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophen-carboxamid Derivaten**

Eine Suspension entsprechend substituierter Phthalimide (1 eq.) in einem Gemisch aus Methanol und Dichlormethan (1:1) wird portionsweise bei 0°C mit Natriumborhydrid (1.5 bis 2.5 eq.) versetzt. Nach Ende der Zugabe wird 1.5 bis 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Mischung mit 1 N Salzsäure-Lösung leicht angesäuert und mit Dichlormethan verdünnt wird. Es wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Produktgemisch kann entweder durch Säulenchromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol-Gemische) oder durch präparative RP-HPLC getrennt und gereinigt werden. Bei längerem Kontakt von Hydroxy-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl Derivaten mit Methanol und Silicagel kann eine Umsetzung zu entsprechend Methoxy-substituierten Derivaten erfolgen.

Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC/HPLC Methode
168		395 (M-H <sub>2</sub> O, 100) ESI	7.22 (90.6) Methode 1

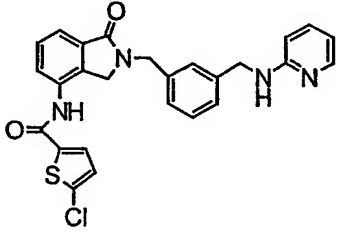
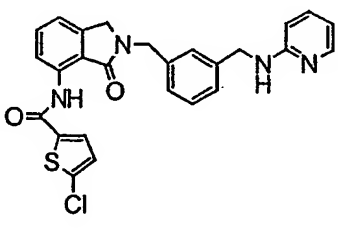
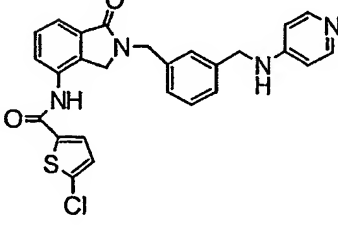
Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC/HPLC Methode
169		505 (M+H, 100) ESI	4.18 (98) Methode 1
170		519 (M+H, 100), 487 (50) ESI	4.33 (70) Methode 1
171		505 (M+H, 100) ESI	4.47 (98.5) Methode 1
172		505 (M+H, 100) ESI	
173		519 (M+H, 100) ESI	

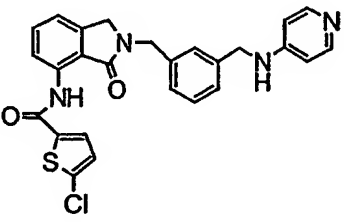
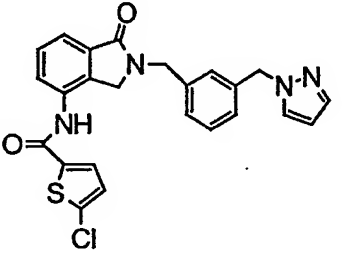
Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC/HPLC Methode
174		505 (M+H, 100) DCI	8.10 (96.1) Methode 1
175		519 (M+H, 100) ESI	
176		478 (M+H, 100) DCI	4.26 (100) Methode 2
177		478/478 (M+H, 100) DCI	4.76 (96.7) Methode 2

Allgemeine Arbeitsvorschrift (IV-b) zur Darstellung von substituierten 5-Chlor-N-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid Derivaten und den regioisomeren 5-Chlor-N-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid Derivaten ausgehend von entsprechenden Hydroxy-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl Derivaten



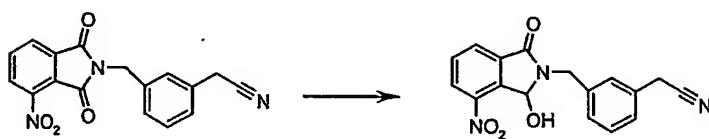
- 5 Zu einer Lösung eines Hydroxy-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl Derivats in Dichlormethan (ca. 0.1 mol/l) werden bei Raumtemperatur tropfenweise TFA (ca. 12 eq.) und Triethylsilan (1.5 bis 2 eq.) gegeben. Die Mischung wird 3 bis 16 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor zur Trockne eingeeengt wird. Der Rückstand wird in
- 10 Dichlormethan aufgenommen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Gegebenenfalls kann das Produkt entweder durch Kristallisation mit Ether/Dichlormethan-Gemischen oder durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol-Gemische) gereinigt werden.

Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC/HPLC Methode
178		489 (100, M+H) ESI	4.33 (95) Methode 1
179		489 (100, M+H) ESI	4.78 (91) Methode 1
180		489 (100, M+H) ESI	4.30 (98) Methode 1

Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC/HPLC Methode
181		489 (100, M+H) ESI	4.80 (99) Methode 1
182		463 (100, M+H) ESI	4.48 (100) Methode 1

**Beispiel 183**

- 5     2-{3-[(3-Hydroxy-4-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}-acetonitril



- 10     In eine auf -15 °C abgekühlte Suspension von 10.95 g (34.1 mmol) 2-{3-[(4-Nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}acetonitril in einem Gemisch von 180 ml Dichlormethan und 180 ml Methanol werden portionsweise 1.81 g (47.7 mmol) Natriumborhydrid eingetragen. Die Mischung wird über 2 h auf Raumtemperatur erwärmt, bevor die Lösung mit 1N Salzsäure-Lösung vorsichtig leicht angesäuert wird.
- 15     Nach Einengen auf ca. 100 ml wird der Rückstand in Dichlormethan/Methanol (98:2) aufgenommen, mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert (auf ca. 100 ml). Der Kristallbrei wird mit Dichlormethan versetzt, abfiltriert und der Feststoff am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 6.8 g (61.7% der Theorie);

- 5 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 341 (M+NH<sub>4</sub>, 100); HPLC (Methode 2): rt (%) = 6.99 (94.1).

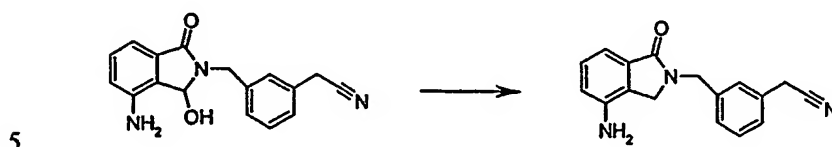
### Beispiel 184

- 10 2-{3-[(4-Amino-3-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}-acetonitril



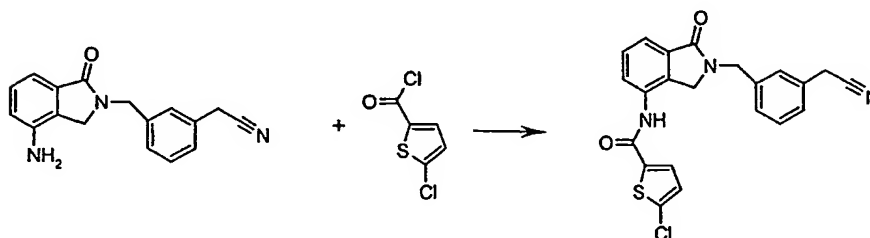
- 15 Zu einer Suspension von 6.47 g (20 mmol) 2-{3-[(3-Hydroxy-4-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}acetonitril in einem Gemisch aus Methanol (100 ml), THF (100 ml) und Essigester (100) werden unter Argon 1.5 g Palladium auf Kohle (10%) gegeben. Die Mischung wird unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (Normaldruck) über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und  
20 eingeengt. Das Produkt wird am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 5.89 g (90.3% der Theorie, ca. 90% Reinheit);

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 311 (M+NH<sub>4</sub>, 100); HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.36 (88).

**Beispiel 185****2-{3-[(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}acetonitril**

Zu einer Suspension von 5.87 g (20 mmol, ca. 90% Reinheit) 2-{3-[(4-Amino-3-hydroxy-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}acetonitril in 200 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur zunächst 8 ml (50 mmol) Triethylsilan, dann tropfenweise 20 ml (260 mmol) TFA gegeben. Die Mischung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor konzentriert und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf ca. 50 ml konzentriert. Der Kristallbrei wird mit ca. 100 ml Ether versetzt und nach ca. 2 h Rühren filtriert. Ausbeute: 4.36 g (78.7% der Theorie);

MS (EI pos):  $m/z$  (%) = 277 ( $M^+$ , 100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.36 (90).

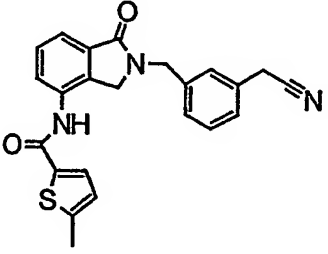
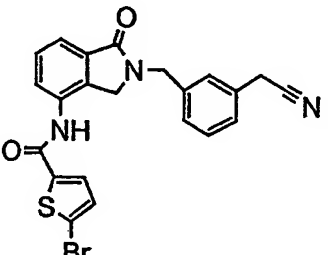
**Beispiel 186****5-Chlor-*N*-{2-[3-(cyanomethyl)benzyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

Zu einer Suspension von 2.77 g (10 mmol) 2-{3-[(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}acetonitril in 30 ml absolutem THF werden 3.24 ml (40 mmol) Pyridin und 36.6 mg (0.3 mmol) 4-Dimethylaminopyridin gegeben. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 2.44 g (12.5 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Nach Ende der Zugabe wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1.5 h wird mit Dichlormethan verdünnt, mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in wenig Dichlormethan aufgenommen und mit Ether zur Kristallisation gebracht. Der Kristallbrei wird 2 h gerührt, bevor abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet wird. Ausbeute: 3.83 g (90.8% der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 444 (M+Na, 32), 422 (M+H, 100); HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.44 (95).

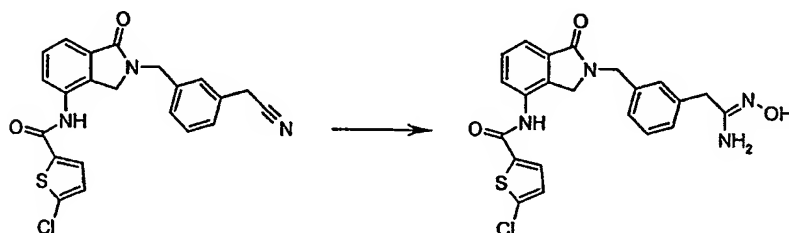
**Allgemeine Arbeitsvorschrift (V) zur Anilidbildung ausgehend von 2-{3-[(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}acetonitril und *in situ* generierten Säurechloriden**

Zu einer Mischung der entsprechenden Carbonsäure (2.0 eq) in absolutem Dichlormethan (ca. 0.25 mol/l) wird bei Raumtemperatur eine Stammlösung von *N*-(1-Chlor-2-methyl-1-propenyl)-*N,N*-dimethylamin (2.4 eq.) in absolutem Dichlormethan (ca. 2.5 mol/l) getropft. Nach 15 bis 30 min bei Raumtemperatur wird 1eq. 2-{3-[(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}acetonitril hinzugefügt und die Mischung 1.5 bis 3 h bei Raumtemperatur intensiv gerührt, bevor nach Verdünnen mit absolutem Dichlormethan ca. 5 eq polymergebundenes Trisamin (PS-Trisamin, ca. 4 mmol/g) zugesetzt werden. Die Mischung wird ca. 2 h geschüttelt, filtriert und das Filtrat eingeeengt. Das Produkt kann entweder durch Kristallisation mit Dichlormethan/Ether-Gemischen oder durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol-Gemische) gereinigt werden.

Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC/HPLC Methode
187		419 (100, M+NH <sub>4</sub> ) DCI	4.10 (95) Methode 2
188		483/485 (100, M+NH <sub>4</sub> ) DCI	4.43 (95) Methode 2

**Beispiel 189**

- 5 *N*-(2-{3-[2-Amino-2-(hydroxyimino)ethyl]benzyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid



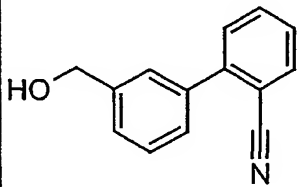
- 10 Eine Mischung von 436 mg (1.0 mmol) 5-Chlor-*N*-(2-[3-(cyanomethyl)benzyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid in 5 ml 2-Propanol wird mit 90 mg (1.3 mmol) Hydroxylamin Hydrochlorid und 0.2 ml (1.4 mmol) Triethylamin versetzt und für 30 min auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf

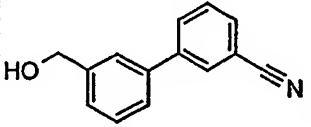
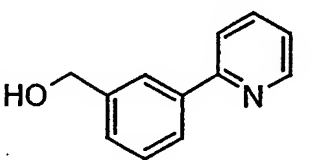
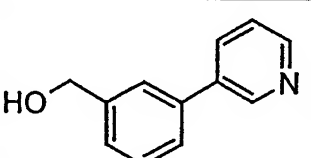
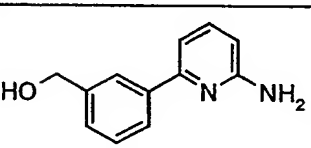
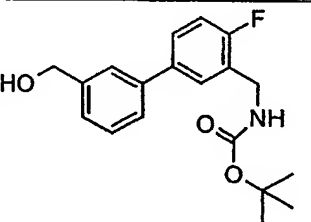
Raumtemperatur wird mit Wasser versetzt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Das Produkt wird durch Chromatographie an Silicagel isoliert. Ausbeute: 45.3 mg (10% der Theorie);

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 455 (M+H, 100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.03 (90).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift (VI) (Suzuki-Kupplung) zur Darstellung von Biphenyl-Derivaten**

- 10 Eine Lösung von 1 eq. Arylbromid in 1,2-Dimethoxyethan (ca. 0.2 bis 0.5 mol/l) und Dichlorobis(triphenylphosphin)-palladium(II) (0.05 eq.) wird unter Argon mit 1.2 eq. Boronsäure und 2.5 eq Natriumcarbonat in Form einer 2 molaren wässrigen Lösung versetzt. Die Mischung wird für 1 h bis 5 h auf Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen mit Wasser versetzt. Es wird mit Essigester extrahiert und die organische Phase mit
- 15 ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol oder Essigester/Cyclohexan-Gemische) isoliert und gereinigt.
- 20 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift (Suzuki-Kupplung) können ausgehend von 3-Hydroxymethylphenylboronsäure (kann hergestellt werden gemäß WO 97/36893 bzw. WO 95/29682) und Arylbromiden folgende Biphenyl-Derivate erhalten werden:

Struktur	Edukt	Masse	LC/HPLC Methode	Literatur
	2-Brom-benzonitril	227 (M+NH <sub>4</sub> , 100), DCI	3.82 (100) Methode 2	-

Struktur	Edukt	Masse	LC/HPLC Methode	Literatur
	3-Brom- benzonitril	227 (M+NH <sub>4</sub> , 100), DCI	3.90 (100) Methode 2	-
	2-Brom- pyridin	186 (M+H, 100), DCI	3.44 (91) Methode 2	<i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 1985, 1009
	3-Brom- pyridin	186 (M+H, 100), DCI	2.95 (100) Methode 1	CAS -RN 85553-54-4
	2-Amino-6- brompyridin	201 (M+H, 100), DCI	3.23 (85) Methode 1	-
	5-Brom-2- fluorbenzyl- tert-butyl- carbamate	349 (M+NH <sub>4</sub> , 74), 293 (100) DCI	4.63 (94) Methode 1	-

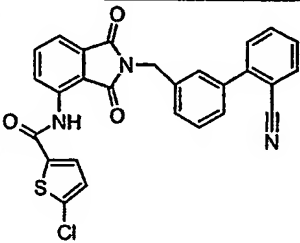
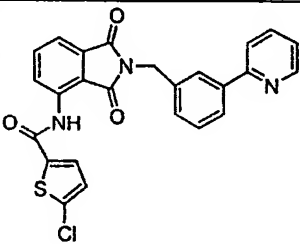
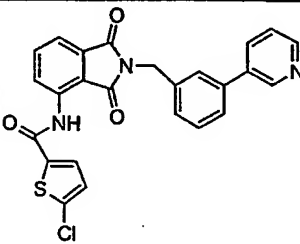
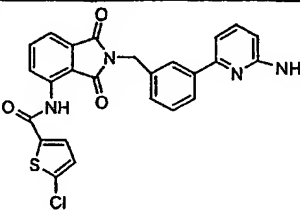
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift (Suzuki-Kupplung) kann ausgehend von 3-Aminophenylboronsäure Hemisulfat und 4-Brombenzylalkohol (3'-Amino[1,1'-biphenyl]-4-yl)methanol erhalten werden.

5

Allgemeine Arbeitsvorschrift (VII) zu Synthese von methylbiphenyl-substituierten 5-Chlor-N-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid Derivaten



- 5 Zu einer wassergekühlten Mischung aus 5-Chlor-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.), entsprechendem hydroxymethyl-substituiertem Biphenyl-Derivat (1.2 eq.) und Triphenylphosphin (1.2 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird Azodicarbonsäurediethylester (1.2 bis 1.5 eq.) getropft. Die Reaktionsmischung wird ca. 1 h kräftig bei Raumtemperatur gerührt, bevor konzentriert wird. Das Produkt kann durch Kristallisation mit Ether oder durch Chromatographie an Silicagel (Essigester/Cyclohexan-Gemische) isoliert und gereinigt werden.

Beispiel	Struktur	Massenspektrum	LC/HPLC Methode
190		515 (M+NH <sub>4</sub> , 100) DCI	5.68 (96) Methode 2
191		473 (M+H, 20)	4.56 (99) Methode 1
192		473 (M+H), 20) ESI	4.60 (99) Methode 2
193		489 (M+H, 20) ESI	4.77 (99) Methode 1

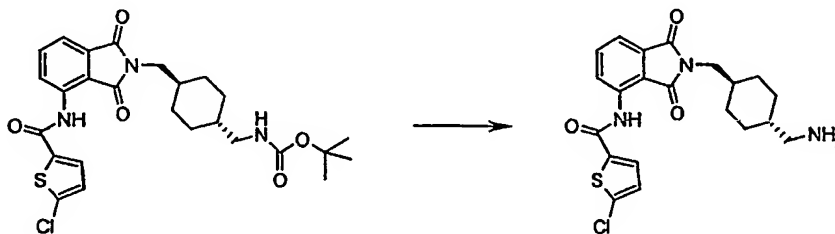
**Beispiel 194**

Ausgehend von *tert*-Butyl-{3'-[(4-[[[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]-4-fluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]carbamamat lässt sich durch Behandlung des Rohprodukts mit etherischer Salzsäure-Lösung *N*-(2-{[3'-(Aminomethyl)-4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid Hydrochlorid gewinnen.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 520 (M-Cl, 15), 201 (100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.81 (92).

**Beispiel 195**

*N*-(2-{[4-*trans*-(Aminomethyl)cyclohexyl)methyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid



Zu einer eiskühlten Lösung von 3.23 g *tert*-Butyl-{4-*trans*-[(4-[[[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl]cyclohexyl)methyl]carbamamat (5.65 mmol) in 100 ml Chloroform werden 100 ml einer Mischung von TFA und Wasser (9:1) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung wird 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor eingengt wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert.

Das anfallende Gemisch wird durch präparative RP-HPLC aufgetrennt. Ausbeute: 314 mg (12.9% der Theorie).

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 43 (M+H, 100); LC: rt (%) = 8.73 (96.2).

5

### Beispiel 196

Als Nebenkomponente kann 5-Chlor-N-{1,3-dioxo-2-[(4-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]-methyl)cyclohexyl)methyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid isoliert werden.

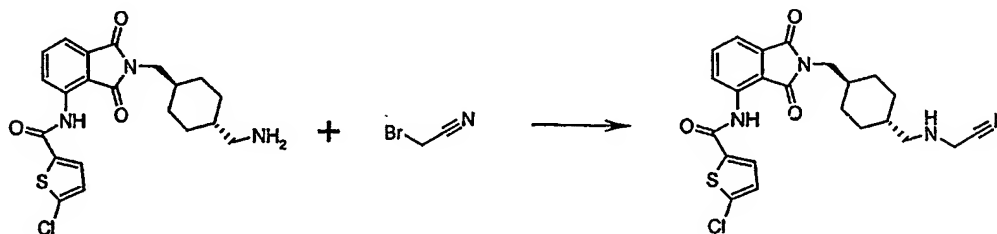
10

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 545 (M+NH<sub>4</sub>, 100); LC: rt (%) = 11.30 (98.9).

### Beispiel 197

15

5-Chlor-N-{2-[(4-[(*trans*-(cyanomethyl)amino)methyl)cyclohexyl)methyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid



20

Zu 100 mg (0.23 mmol) N-(2-[(4-*trans*-(Aminomethyl)cyclohexyl)methyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid in 2.5 ml absolutem DMF werden nacheinander 0.02 ml (0.28 mmol) Bromacetonitril und 0.06 ml (0.46 mmol) Triethylamin gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingedunstet und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen wird. Es wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedunstet. Das Produkt wird durch Chromatographie an

25

Silicagel (Dichlormethan/Methanol 99:1) isoliert. Ausbeute: 52 mg (47.7% der Theorie).

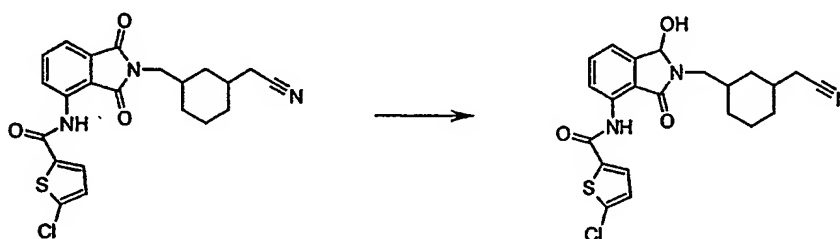
MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 488 (M+NH<sub>4</sub>, 35), 471 (M+H, 20), 444 (100).

5

### **Beispiel 198**

**5-Chlor-N-(2-{{cis-3-(cyanomethyl)cyclohexyl}methyl}-1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

10



In einer Mischung aus 17 ml Dichlormethan und 17 ml Methanol werden 340 mg (0.77 mmol) 5-Chlor-N-(2-{{cis-3-(cyanomethyl)cyclohexyl}methyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid gelöst. Bei 0°C wird portionsweise Natriumborhydrid (43.6 mg, 1.15 mmol) hinzugegeben. Nach 3 h wird die Mischung mit 1N Salzsäure-Lösung leicht sauer gestellt und mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produktgemisch wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) getrennt. Ausbeute: 122 mg (35.7% der Theorie);

15

20

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 444 (M+H, 100); MS (ES<sup>-</sup>): m/z (%) = 442 (M-H, 100).

25

Auf analoge Art lässt sich folgende Verbindung ausgehend von 5-Chlor-N-{1,3-dioxo-2-[(4-{{(2,2,2-trifluoroacetyl)amino}methyl}cyclohexyl)methyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid darstellen:

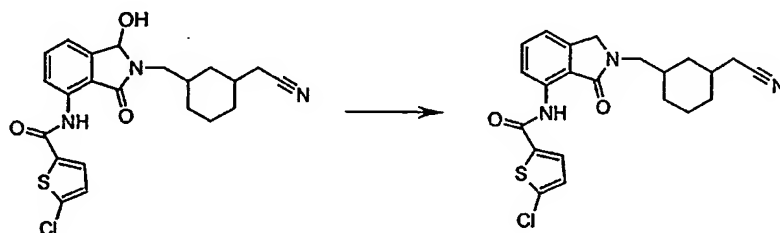
**Beispiel 199**

5 **5-Chlor-*N*-{3-methoxy-1-oxo-2-[(4-[[[(trifluoroacetyl)amino]methyl]-cyclohexyl]-methyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 566 (M+Na, 34), 512 (100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.85 (100).

10 **Beispiel 200**

**5-Chlor-*N*-(2-[[*cis*-3-(cyanomethyl)cyclohexyl]methyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**



15

282 mg (0.635 mmol) 5-Chlor-*N*-(2-[[*cis*-3-(cyanomethyl)cyclohexyl]methyl]-1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid werden in 8.5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.2 ml (1.27 mmol) Triethylsilan und 0.59 ml (7.62 mmol) TFA versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor eingengt wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 99:1) gereinigt. Ausbeute: 150 mg (55.2% der Theorie);

20

25

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 450 (M+Na, 100), 428 (M+H, 78); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 5.26 (100).

#### **Beispiel 201**

5

**5-Chlor-*N*-{1-oxo-2-[(4-[[[(trifluoroacetyl)amino]methyl]cyclohexyl)-methyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

10

ausgehend von 5-Chlor-*N*-{3-methoxy-1-oxo-2-[(4-[[[(trifluoroacetyl)amino]methyl]-cyclohexyl)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid;

MS ( $ES^+$ ):  $m/z$  (%) = 514 (M+H, 100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.57 (96).

#### **Beispiel 202**

15

**5-Chlor-*N*-{3-oxo-2-[(4-[[[(trifluoroacetyl)amino]methyl]cyclohexyl)-methyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

20

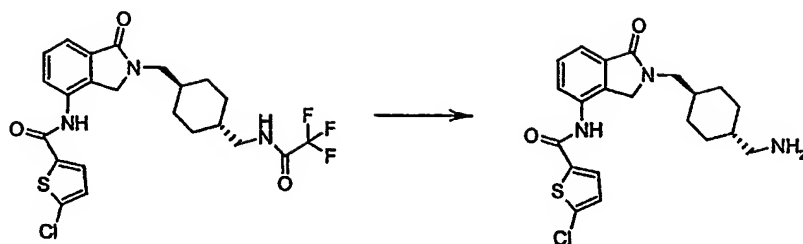
ausgehend von 5-Chlor-*N*-{1-hydroxy-3-oxo-2-[(4-[[[(trifluoroacetyl)amino]methyl]cyclohexyl)-methyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid;

MS ( $ES^+$ ):  $m/z$  (%) = 514 (M+H, 100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 5.22 (100).

#### **Beispiel 203**

25

***N*-(2-{[4-(Aminomethyl)cyclohexyl]methyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



Zu einer Suspension von 102 mg (0.2 mmol) 5-Chlor-*N*-{1-oxo-2-[(4-[(tri-  
fluoroacetyl)amino]methyl)cyclohexyl]-methyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-  
thiophencarboxamid in 6 ml Methanol werden einige Tropfen Wasser und 20 mg  
Natriummethanolat gegeben. Die resultierende Lösung wird über Nacht bei  
Raumtemperatur gerührt, bevor 1 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung hinzugefügt und  
auf 50°C erhitzt wird. Nach 3 h wird abgekühlt und mit Dichlormethan/Methanol  
95:5 verdünnt. Es wird mit 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen, über  
Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute:  
81.1 mg (98% der Theorie);

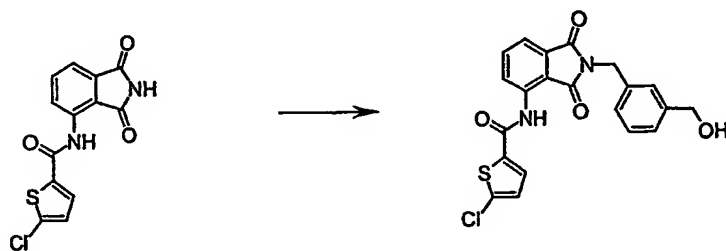
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 418 (M+H, 40), 305 (100); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.93  
(98).

#### **Beispiel 204**

*N*-(2-{[4-(Aminomethyl)cyclohexyl]methyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-  
5-chlor-2-thiophencarboxamid

ist analog ausgehend von 5-Chlor-*N*-{3-oxo-2-[(4-[(trifluoroacetyl)amino]me-  
thyl)cyclohexyl]-methyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid  
darstellbar;

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 418 (M+H, 80); HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.40 (92).

**Beispiel 205****5-Chlor-N-{2-[3-(hydroxymethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

5

Zu einer Lösung von 5-Chlor-N-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid (5.0 g, 16.3 mmol), 3-(Hydroxymethyl)-benzylalkohol (2.9 g, 21.2 mmol) und Triphenylphosphin (5.6 g, 21.2 mmol) in Tetrahydrofuran (75 ml) wird unter Argon bei 0°C Azodicarbonsäurediethylester (3.3 ml, 21.2 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 5.6 g, 81% der Theorie.

10

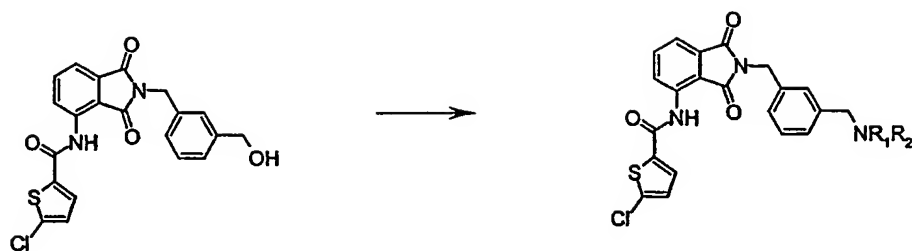
15

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 444 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 1): rt = 5.05 min.

20

**Darstellung der Derivate von N-{2-[3-(Aminomethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid**





Zu einer Lösung von 5-Chlor-*N*-{2-[3-(hydroxymethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid und Triphenylphosphin (1 eq.) in Tetrahydrofuran (0.05 mol/l) wird unter Argon bei  $-20^{\circ}\text{C}$  portionsweise *N*-Bromsuccinimid gegeben. Es wird 5 min nachgerührt und anschließend das Amin zugegeben. Nach weiteren 5 min wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt, für 10 h refluxiert und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat),

5  
 10  
 15  
 20

Folgende Verbindungen lassen sich entsprechend darstellen:

#### Beispiel 206

5-Chlor-*N*-{1,3-dioxo-2-[3-(1-pyrrolidinylmethyl)benzyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 480 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 88), Cl-Muster; HPLC (Methode 1):  $r_t$  = 4.68 min.

#### Beispiel 207

5-Chlor-*N*-(2-{3-[(dimethylamino)methyl]benzyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

25

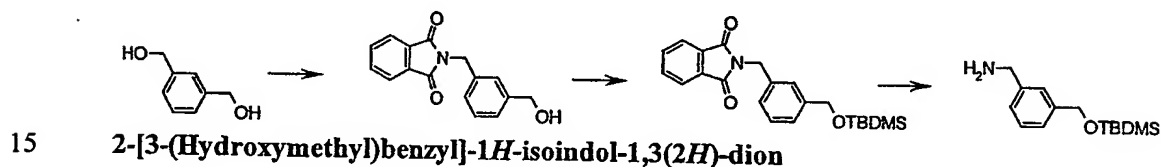
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 454 ( $[M+H]^+$ , 30), Cl-Muster; HPLC (Methode 1):  $rt$  = 4.70 min.

## 5 Beispiel 208

**5-Chlor-N-{1,3-dioxo-2-[3-(1-piperidinylmethyl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

10 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 494 ( $[M+H]^+$ , 45), Cl-Muster; HPLC (Methode 1):  $rt$  = 4.78 min.

**3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)benzylamin**



20 Zu einer Lösung von Phthalimid (5.0 g, 34.0 mmol), 3-(Hydroxymethyl)-benzylalkohol (5.6 g, 40.8 mmol) und Triphenylphosphin (10.7 g, 40.8 mmol) in Tetrahydrofuran (68 mL) wird unter Argon bei 0°C Azodicarbonsäurediethylester getropft. Das Reaktionsgemisch wird für 15 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Petrolether-Ethylacetat-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 6.5 g, 71% der Theorie.

25

MS (DCI,  $NH_3$ ):  $m/z$  (%) = 285 ( $[M+NH_4]^+$ , 100);  $R_f$  (Kieselgel, Dichlormethan-Methanol 20:1) = 0.75.

**2-[3-({tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]benzyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion**

5 Zu einer Lösung von 2-[3-(Hydroxymethyl)benzyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (2.0 g, 7.5 mmol) in Tetrahydrofuran (22.5 ml) werden unter Argon bei Raumtemperatur Imidazol (1.0 g, 15.0 mmol) und tert-Butyldimethylsilylchlorid (1.7 g, 11.2 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen  
10 werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Petrolether-Ethylacetat-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 2.7 g, 95% der Theorie.  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 404 ( $[M+Na]^+$ , 34);  $R_f$  (Kieselgel, Petrolether-Ethylacetat 3:1) = 0.84.

15

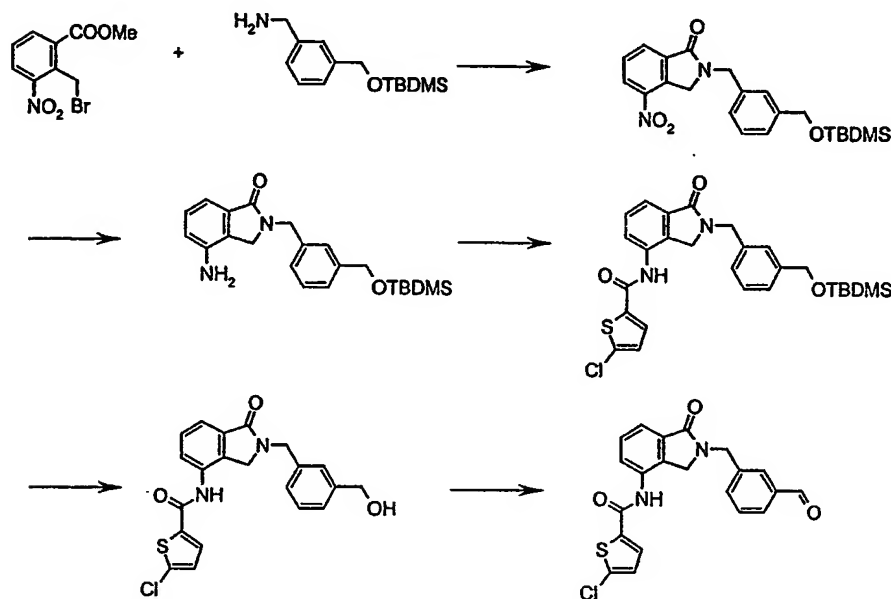
**3-({tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]benzylamin**

Eine Lösung von 2-[3-({tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]benzyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (1.7 g, 4.4 mmol) in Ethanol (44 ml) wird bei Raumtemperatur mit  
20 Hydrazinlösung (35%ig in Wasser, 0.6 ml, 6.6 mmol) versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das gewünschte Produkt wird ohne weitere Reinigung in der  
25 nächsten Reaktion eingesetzt.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 252 ( $[M+H]^+$ , 100); LC (Methode 5):  $t_r$  = 3.07 min.

**Beispiel 209****5-Chlor-N-[2-(3-formylbenzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-2-thiophen-carboxamid**

5

**4-Nitro-2-[3-(silylmethyl)benzyl]-1-isoindolinon**

Zu einer Lösung von 2-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester (*J. Org. Chem.*, 1999, 9731-9734) (6.2 g, 22.6 mmol) und 3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)benzylamin (5.7 g, 22.6 mmol) in Methanol (113 ml) wird bei Raumtemperatur Triethylamin (3.5 ml, 24.9 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h refluxiert und anschließend mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 5.1 g, 54% der Theorie.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 413 ( $[M+H]^+$ , 10), 435 ( $[M+Na]^+$ , 25);  $R_f$  (Kieselgel, Petrolether-Ethylacetat 2:1) = 0.53.

**4-Amino-2-[3-(silylmethyl)benzyl]-1-isoindolinon**

5 Eine Lösung von 4-Nitro-2-[3-(silylmethyl)benzyl]-1-isoindolinon (5.2 g, 12.5 mmol) in Tetrahydrofuran (60 ml) wird in Gegenwart von Palladium (10%ig auf Kohle, 375 mg) für 20 h unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 3.8 g, 79% der Theorie.

10

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 383 ( $[M+H]^+$ , 23), 400 ( $[M+Na]^+$ , 100);  $R_f$  (Kieselgel, Petrolether-Ethylacetat 2:1, dreimal gelaufen) = 0.53.

15 **5-Chlor-N-{1-oxo-2-[3-(silylmethyl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

Zu einer Lösung von 4-Amino-2-[3-(silylmethyl)benzyl]-1-isoindolinon (2.9 g, 7.7 mmol) in Tetrahydrofuran (26 ml) und Pyridin (12 ml) wird unter Argon bei 0°C 5-Chlor-2-thiophencarbonsäurechlorid (1.7 g, 9.2 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (93 mg, 0.8 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 12 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 3.9 g, 97% der Theorie.

25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 383 ( $[M+H]^+$ , 23), 400 ( $[M+Na]^+$ , 100);  $R_f$  (Kieselgel, Petrolether-Ethylacetat 2:1, dreimal gelaufen) = 0.53.

30 **5-Chlor-N-{2-[3-(hydroxymethyl)benzyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

Eine Lösung von 5-Chlor-*N*-{1-oxo-2-[3-(silylmethyl)benzyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid (2.0 g, 3.8 mmol) in Tetrahydrofuran (38 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF, 4.6 ml, 4.6 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 14 h bei  
5 Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 413 ( $[M+H]^+$ , 58), 435 ( $[M+H]^+$ , 100); HPLC (Methode 1):  $rt$  = 4.17 min.

10

**5-Chlor-*N*-[2-(3-formylbenzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

Eine Lösung von 5-Chlor-*N*-{2-[3-(hydroxymethyl)benzyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid (1.6 g, 3.8 mmol) in Dichlormethan (38 ml) und Pyridin (1.5 ml) wird mit Dess-Martin-Periodinan (1.9 g, 4.6 mmol) versetzt, für  
15 6 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von Ethylacetat und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten  
20 organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Ausbeute: 1.5 g, 97% der Theorie.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 411 ( $[M+H]^+$ , 100); HPLC (Methode 1):  $rt$  = 4.35 min.

**25 Reduktive Aminierung von 5-Chlor-*N*-[2-(3-formylbenzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

Zu einer Suspension von 5-Chlor-*N*-[2-(3-formylbenzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid in Tetrahydrofuran (0.05 mol/l) und Methanol  
30 (0.05 mol/l) wird unter Argon bei Raumtemperatur Eisessig (2 eq.) und das entsprechende Amin (2 eq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6-9 h bei 70°C

gerührt, wobei der Niederschlag in Lösung geht. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird diese mit Natriumcyanoborhydrid (2 eq.) versetzt, weitere 8-10 h bei Raumtemperatur gerührt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Präparativer Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Folgende Verbindungen lassen sich entsprechend darstellen:

#### Beispiel 210

**5-Chlor-N-[1-oxo-2-(3-[(4-pyridinylmethyl)amino]methyl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 503 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 1): rt = 3.91 min.

#### Beispiel 211

**5-Chlor-N-(2-{3-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]benzyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 495 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 4): rt = 3.15 min.

**Beispiel 212**

**5-Chlor-*N*-(2-{3-[(3-isoxazolylamino)methyl]benzyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

5

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 479 ( $[M+H]^+$ , 100), CI-Muster; HPLC (Methode 2):  $rt$  = 4.52 min.

**Beispiel 213**

10

**5-Chlor-*N*-(2-{3-[(dimethylamino)methyl]benzyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

15

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 440 ( $[M+H]^+$ , 100), CI-Muster; HPLC (Methode 1):  $rt$  = 3.96 min.

**Beispiel 214**

20

**5-Chlor-*N*-(2-{3-[(methylamino)methyl]benzyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 426 ( $[M+H]^+$ , 100), CI-Muster; HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.77 min.

25

**Beispiel 215**

**5-Chlor-*N*-(1-oxo-2-[3-(1-piperidinylmethyl)benzyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

30

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 480 ( $[M+H]^+$ , 100), CI-Muster; HPLC (Methode 1):  $rt$  = 4.07 min.



**Beispiel 216**

5 **5-Chlor-*N*-[2-(3-[[[4-fluorophenyl]amino]methyl]benzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 506 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 2):  $rt$  = 4.19 min.

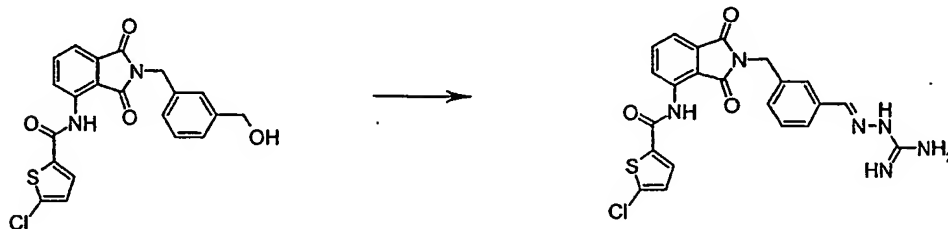
10 **Beispiel 217**

**5-Chlor-*N*-(2-{3-[(isopropylamino)methyl]benzyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 454 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 1):  $rt$  = 4.01 min.

**Beispiel 218**

20 ***N*-{2-[3-((*E*)-{[Amino(imino)methyl]hydrazono)methyl]benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid aus 5-Chlor-*N*-{2-[3-(hydroxymethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**



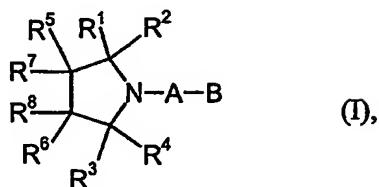
Zu einer Suspension von 5-Chlor-*N*-{2-[3-(hydroxymethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid in Tetrahydrofuran (0.2 mol/l) und Dichlormethan (0.2 mol/l) wird unter Argon bei Raumtemperatur Dess-Martin-Periodinan (1.2 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Eine Suspension aus 5-Chlor-*N*-{2-[3-(hydroxymethyl)benzyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid und Aminoguanidinnitrat (1.2 eq.) in Ethanol (0.02 mol/l) wird für 1 d refluxiert, wobei sich der Niederschlag löst und erneut ein farbloser Feststoff ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 481 ( $[M+H]^+$ , 100), CI-Muster; HPLC (Methode 1):  $rt$  = 4.61 min.

**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam für O stehen und

10

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam für O stehen,

oder

15

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bedeutet,R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet undR<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam für O stehen,

20

oder

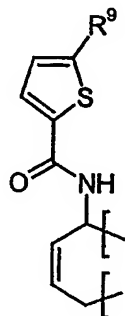
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam für O stehen,

25

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bedeutet undR<sup>4</sup> Wasserstoff bedeutet,

$R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen und

$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für



5

stehen,

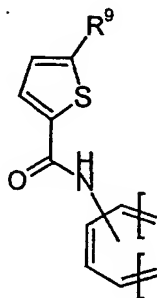
worin

$R^9$  Halogen, Trifluormethyl oder Methyl bedeutet,

10

oder

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für



15

stehen,

worin

$R^9$  die oben angegebene Bedeutung besitzt,

A (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkandiyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkendiyl bedeutet,

5 B Phenylen oder Cyclohexandiyl bedeutet, die durch Amino, Harnstoff, Sulfamoyl, -C(=N-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>)-H, -C(=NR<sup>10</sup>)-R<sup>11</sup>

worin

10 R<sup>10</sup> Wasserstoff oder -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub> bedeutet,

R<sup>11</sup> -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

worin

15 R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup>, unabhängig voneinander, Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

20 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiertes 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylammonium, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=NR<sup>16</sup>)-R<sup>17</sup>, -N-C(=O)-R<sup>18</sup> oder -N-C(=O)-NH-R<sup>19</sup> substituiert sein kann,

worin

25

R<sup>14</sup> Wasserstoff, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, gegebenenfalls durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, wobei die Ringe ihrerseits durch Halogen substituiert sein können, bedeutet,

30

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- R<sup>15</sup> Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Cyano substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,
- R<sup>16</sup> Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet,
- R<sup>17</sup> Amino, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, gegebenenfalls durch Amino oder Trifluormethyl substituiertes Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, gegebenenfalls durch Trifluormethyl substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino bedeutet,
- R<sup>18</sup> Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiertes 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,
- R<sup>19</sup> Wasserstoff, Amino, Dimethylamino, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, oder gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Dimethylamino, Carbamoyl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,
- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, das seinerseits ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Cyano, Thiocarbamoyl, gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiertes 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, gegebenenfalls durch -C(=NR<sup>20</sup>)-R<sup>21</sup> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder -C(=NR<sup>20</sup>)-R<sup>21</sup> substituiert sein kann,
- worin
- R<sup>20</sup> Wasserstoff, Hydroxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

- $R^{21}$  Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino, Benzyl-  
amino oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,
- 5 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, das seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl  
substituiert sein kann,
- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das seinerseits ein- oder zweifach, unabhängig  
voneinander, durch Halogen, Cyano, Carbamoyl oder gegebenenfalls  
10 durch Amino substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann,
- 5- bis 10-gliedriges Heteroaryloxy, das seinerseits durch Amino oder  
N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl substituiert sein kann,
- 15 oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das seinerseits durch Amino  
substituiert sein kann, substituiert sein können,
- sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.
- 20 2. Verbindungen nach Anspruch 1,
- worin
- $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für O stehen und
- 25  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O stehen,
- oder
- 30  $R^1$  Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

- 131 -

$R^2$  Wasserstoff bedeutet und

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O stehen,

5 oder

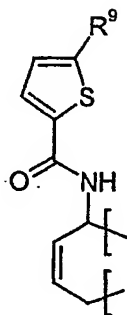
$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für O stehen,

10  $R^3$  Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet und

$R^4$  Wasserstoff bedeutet,

$R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen und

15  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für



stehen,

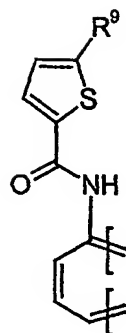
20 worin

$R^9$  Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,

oder

25  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für





stehen,

worin

5

$R^9$  die oben angegebene Bedeutung besitzt,

A (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkandiyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkendiyl bedeutet,

10

B Phenylen oder Cyclohexandiyl bedeutet, die durch  $-C(=NR^{10})-R^{11}$

worin

$R^{10}$  Wasserstoff bedeutet,

15

$R^{11}$   $-NR^{12}R^{13}$  oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

worin

20

$R^{12}$  und  $R^{13}$ , unabhängig voneinander, Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

Methyl oder Ethyl, die ihrerseits durch Cyano, Methoxycarbonyl, gegebenenfalls durch Methyl oder Ethyl substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, Tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-

25

alkylammonium,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(=NR^{16})-R^{17}$ ,  $-N-C(=O)-R^{18}$  oder  $-N-C(=O)-NH-R^{19}$  substituiert sein können,

worin

5

$R^{14}$  Wasserstoff, Dimethylamino, gegebenenfalls durch 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiertes Methyl oder Ethyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, das durch Halogen substituiert sein kann, bedeutet,

10

$R^{15}$  Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

$R^{16}$  Wasserstoff bedeutet,

15

$R^{17}$  Amino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, gegebenenfalls durch Amino oder Trifluormethyl substituiertes Mono- oder Di-( $C_1-C_4$ )-Alkylamino, gegebenenfalls durch Trifluormethyl substituiertes ( $C_3-C_7$ )-Cycloalkylamino bedeutet,

20

$R^{18}$  Trifluormethyl oder ( $C_1-C_4$ )-Alkyl bedeutet,

$R^{19}$  Wasserstoff, Amino oder gegebenenfalls durch Methoxy- oder Ethoxycarbonyl substituiertes ( $C_1-C_4$ )-Alkyl bedeutet,

25

Methoxy oder Ethoxy, die ihrerseits ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch gegebenenfalls durch Methyl substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl oder  $-C(=NR^{20})-R^{21}$  substituiert sein können,

30

worin

$R^{20}$  Wasserstoff bedeutet,

$R^{21}$  Amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkylamino, Benzylamino oder 5- oder  
6-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

5

oder Pyridyl substituiert sein können,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10 3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für O stehen und

15

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O stehen,

oder

20  $R^1$  Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff bedeutet und

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O stehen,

25

oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für O stehen,

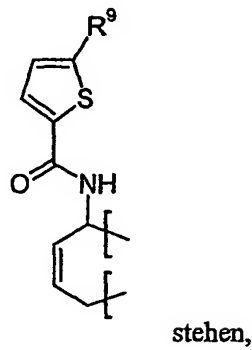
30  $R^3$  Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy bedeutet und

- 135 -

$R^4$  Wasserstoff bedeutet,

$R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen und

5  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für



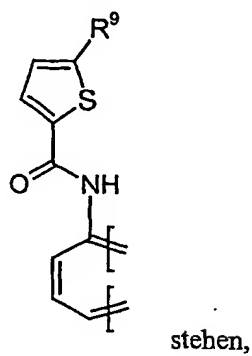
worin

10

$R^9$  Chlor oder Brom bedeutet,

oder

15  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für



worin

$R^9$  die oben angegebene Bedeutung besitzt,

A Methandiyl oder Ethandiyl bedeutet,

5

B Phenylen bedeutet, das durch  $-C(=NR^{10})-R^{11}$

worin

10

$R^{10}$  Wasserstoff bedeutet,

$R^{11}$  Amino bedeutet,

15

Methyl, das seinerseits durch Cyano, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Imidazolinyll oder Tetrahydropyrimidinyl,  $-NR^{14}R^{15}$  oder  $-C(=NR^{16})-R^{17}$  substituiert sein kann,

worin

20

$R^{14}$  gegebenenfalls durch Pyridyl substituiertes Methyl oder Pyridyl bedeutet,

$R^{15}$  Wasserstoff bedeutet,

25

$R^{16}$  Wasserstoff bedeutet,

30

$R^{17}$  Amino, Piperidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, gegebenenfalls durch Amino oder Trifluormethyl substituiertes Mono- oder Di-( $C_1-C_3$ )-Alkylamino oder gegebenenfalls durch Trifluormethyl substituiertes Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylamino bedeutet,

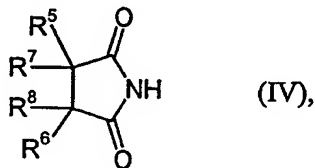
oder Methoxy oder Ethoxy, die ihrerseits durch  $-C(=NH)-NH_2$  substituiert sein können, substituiert sein kann,

5 sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

10 entweder

[A] Verbindungen der Formel (IV)



15

worin  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

mit Verbindungen der Formel (V)

20



worin A und B die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht,

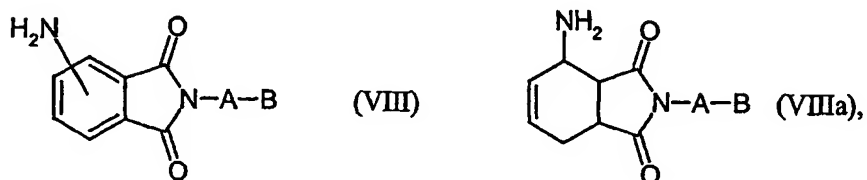
25

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

worin  $R^1$  und  $R^2$ , sowie  $R^3$  und  $R^4$ , jeweils gemeinsam, für O stehen und  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , A und B die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

5 oder

[B1] Verbindungen der Formel (VIII) oder (VIIIa)

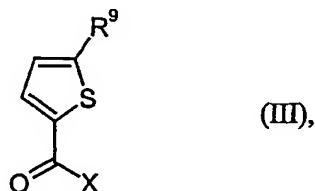


10

worin A und B die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

mit Verbindungen der Formel (III)

15



worin  $R^9$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und X für eine Abgangsgruppe steht,

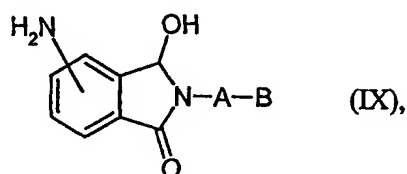
20

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

worin  $R^1$  und  $R^2$ , sowie  $R^3$  und  $R^4$ , jeweils gemeinsam, für O stehen und  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , A und B die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

5 oder

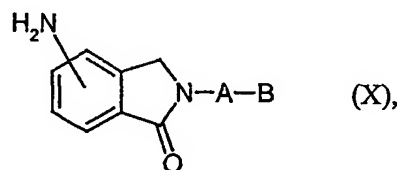
[B2] Verbindungen der Formel (IX)



10

worin A und B die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

oder Verbindungen der Formel (X)



15

worin A und B die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (I)  
umsetzt,

20

worin  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für O,  $R^3$  für Wasserstoff oder Hydroxy,  $R^4$  für Wasserstoff stehen oder  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O,  $R^1$  für Wasserstoff oder Hydroxy,  $R^2$  für Wasserstoff stehen und  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , A und B die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

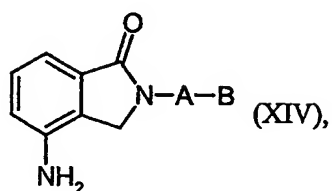
25



oder

[C] Verbindungen der Formel (XIV)

5



worin A und B die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (I)  
umsetzt,

10

worin  $R^1$  und  $R^2$  für Wasserstoff,  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für O stehen  
und  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , A und B die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung  
besitzen,

15

wobei sich bei den so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls  
weitere Derivatisierungen, die nach üblichen Methoden durchgeführt werden  
können, anschließen können.

20

5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prävention  
und/oder Behandlung von Erkrankungen.

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in  
Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

25

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in  
Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.  
5
9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).  
10
10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose, Arthritis, Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.  
15
11. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zugegeben werden.  
20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07326

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4035 C07D409/12 C07D409/14 C07D471/04 C07D487/04  
A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 00121 A (BEIGHT DOUGLAS WADE ;GOODSON THEODORE JR (US); HERRON DAVID KENT ( ) 7 January 1999 (1999-01-07) claims page 71; example 31 page 221; example 172 ---	1-11
A	US 6 140 351 A (KOCHANNY MONICA J ET AL) 31 October 2000 (2000-10-31) column 3 column 11, line 14 - line 15 claims ----- -/-	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

12 November 2002

Date of mailing of the International search report

29/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07326

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AL-OBEIDI F ET AL: "FACTOR XA INHIBITORS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 9, 1999, pages 931-953, XP001000512 ISSN: 1354-3776 cited in the application the whole document -----	1-11
A	BETZ A: "Recent advances in Factor Xa inhibitors" EXPERT OPINIONS ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 11, no. 2001, pages 1007-1017, XP002220120 the whole document -----	1-11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07326

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9900121	A	07-01-1999	
		AU 8270898 A	19-01-1999
		EP 1014962 A1	05-07-2000
		JP 2002512633 T	23-04-2002
		WO 9900121 A1	07-01-1999
		US 6313122 B1	06-11-2001
		US 2002120007 A1	29-08-2002
US 6140351	A	31-10-2000	
		AU 751856 B2	29-08-2002
		AU 1875999 A	12-07-1999
		CA 2315070 A1	01-07-1999
		CN 1282329 T	31-01-2001
		WO 9932477 A1	01-07-1999
		EP 1040108 A1	04-10-2000
		HU 0101172 A2	29-05-2002
		JP 2001526283 T	18-12-2001
		NO 20003111 A	18-08-2000
		NZ 503809 A	26-04-2002
		PL 341044 A1	26-03-2001
		SK 9432000 A3	12-02-2001
		US 6380221 B1	30-04-2002
		ZA 9811599 A	17-08-1999

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4035 C07D409/12 C07D409/14 C07D471/04 C07D487/04  
A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 99 00121 A (BEIGHT DOUGLAS WADE ;GOODSON THEODORE JR (US); HERRON DAVID KENT () 7. Januar 1999 (1999-01-07) Ansprüche Seite 71; Beispiel 31 Seite 221; Beispiel 172 ---	1-11
A	US 6 140 351 A (KOCHANNY MONICA J ET AL) 31. Oktober 2000 (2000-10-31) Spalte 3 Spalte 11, Zeile 14 - Zeile 15 Ansprüche --- -/--	1-11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

12. November 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/11/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	AL-OBEIDI F ET AL: "FACTOR XA INHIBITORS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, Bd. 9, 1999, Seiten 931-953, XP001000512 ISSN: 1354-3776 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-11
A	BETZ A: "Recent advances in Factor Xa inhibitors" EXPERT OPINIONS ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, Bd. 11, Nr. 2001, Seiten 1007-1017, XP002220120 das ganze Dokument	1-11

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07326

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9900121 A	07-01-1999	AU 8270898 A	19-01-1999
		EP 1014962 A1	05-07-2000
		JP 2002512633 T	23-04-2002
		WO 9900121 A1	07-01-1999
		US 6313122 B1	06-11-2001
		US 2002120007 A1	29-08-2002
US 6140351 A	31-10-2000	AU 751856 B2	29-08-2002
		AU 1875999 A	12-07-1999
		CA 2315070 A1	01-07-1999
		CN 1282329 T	31-01-2001
		WO 9932477 A1	01-07-1999
		EP 1040108 A1	04-10-2000
		HU 0101172 A2	29-05-2002
		JP 2001526283 T	18-12-2001
		NO 20003111 A	18-08-2000
		NZ 503809 A	26-04-2002
		PL 341044 A1	26-03-2001
		SK 9432000 A3	12-02-2001
		US 6380221 B1	30-04-2002
		ZA 9811599 A	17-08-1999



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**